

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



T E S I S

**POLIMORFISMOS rs6265 Y rs7934165 DEL GEN *BDNF* Y SU ASOCIACIÓN
CON FENOTIPOS DE OBESIDAD EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS**

POR

L. N. ISRAEL GUERRERO CONTRERAS

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO
DE MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

NOVIEMBRE, 2018



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO



TESIS

**POLIMORFISMOS rs6265 Y rs7934165 DEL GEN *BDNF* Y SU ASOCIACIÓN
CON FENOTIPOS DE OBESIDAD EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS**

POR

L. N. ISRAEL GUERRERO CONTRERAS

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO
DE MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. ZACARÍAS JIMÉNEZ SALAS**

**CO-DIRECTOR
DR. RAFAEL VELÁZQUEZ CRUZ**

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

NOVIEMBRE, 2018



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FaSPyN

Facultad de Salud Pública y Nutrición

DRA. EN C. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN, UANL
PRESENTE.-

Por medio de la presente le comunicamos que hemos concluido la dirección y codirección de la tesis titulada: **"POLIMORFISMOS rs6265 Y rs7934165 DEL GEN *BDNF* Y SU ASOCIACIÓN CON FENOTIPOS DE OBESIDAD EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS"**, presentada por el LN Israel Guerrero Contreras con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro particular, le enviamos un cordial saludo

ATENTAMENTE

"Alere Flammam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León a 22 de noviembre de 2018.


Dr. en C. Zacarías Jiménez Salas
Director


Dr. en C. Rafael Velázquez Cruz
Codirector



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FaSPyN

Facultad de Salud Pública y Nutrición

COMITÉ DE EVALUACIÓN

El Comité de Evaluación de Tesis APROBÓ la tesis titulada: **"POLIMORFISMOS rs6265 Y rs7934165 DEL GEN *BDNF* Y SU ASOCIACIÓN CON FENOTIPOS DE OBESIDAD EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS"**, presentada por el LN Israel Guerrero Contreras con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Monterrey, Nuevo León, a 22 de noviembre de 2018

Dra. en C. Esther Alhelí Hernández Tobías
Presidente

Dr. en C. Zacarías Jiménez Salas
Secretario

Dr. en C. Rafael Velázquez Cruz

Vocal



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FaSPyN

Facultad de Salud Pública y Nutrición

**"POLIMORFISMOS rs6265 Y rs7934165 DEL GEN *BDNF* Y SU
ASOCIACIÓN CON FENOTIPOS DE OBESIDAD EN
MUJERES POSTMENOPAUSICAS"**

Aprobación de tesis

Dr. en C. Zacarías Jiménez Salas
Presidente

Dr. en C. Rafael Velázquez Cruz
Secretario

Dra. en C. Esther Alhelí Hernández Tobías
Vocal

Dra. Blanca Edelia González Martínez
Subdirectora de Investigación, Innovación y Posgrado

El trabajo realizado en esta tesis contó parcialmente con financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología: INFR-2016-01-270405, INMEGEN proyecto 266-17/2016/I y con el numero de beca 610443 del estudiante 783187.

AGRADECIMIENTOS

Ha sido un largo camino hasta aquí, pero al final del camino quedan pocas personas. Martha y Oscar, les agradezco por darme la vida y apoyarme hasta el final.

Ileana, Alejandro y Daniel, mis hermanos y cómplices jamás se rindan, la vida no es fácil, los días difíciles nos llevan al mañana.

Se han derramado lágrimas a lo largo de este camino, Sandybel, quiero agradecerte por acompañarme, siempre tendrás un lugar en mi corazón, espero un día puedas ver a través de mis ojos, gracias por sacar lo mejor de mí, gracias por existir y brindarme tu amor señora.

Aquel que abogo por mí, Dr. Eduardo gracias por ser uno de mis padres académicos, siempre tendré buenos recuerdos de usted, gracias por su hospitalidad y acogerme como un hijo.

Siempre seremos los tres mosqueteros, Sandra y Jacob, ustedes han estado conmigo hasta el final, gracias por apoyarme en las buenas y en las malas, me llevo bonitos recuerdos de ustedes, espero verlos pronto, gracias por su amistad y compañerismo

Para Gerardo, gracias por encaminarme a buenos pasos, sé que en todo momento te preocupas por quienes aprecias y agradezco eso, gracias por las lecciones de vida.

Mi tutor y guía, Dr. Zacarías, sé que no he sido el mejor hijo académico, que lo hice batallar mucho, quiero expresarle mi agradecimiento por su apoyo e infinita sabiduría, a pesar de las adversidades siempre me ayudó, por favor no deje morir el laboratorio en el que crecí, es mi hogar y lo valoro mucho.

Mi madre académica, Dra. Alhelí, sé que he sido su primer tesista e hijo académico, el más rebelde de todos, pero le agradezco su tiempo que fue muy valioso, por favor nunca cambie, espero verla de nuevo, hay tanto que me faltó aprender de usted.

Para el Gato, tuvimos nuestras diferencias y nos separamos, quiero que estés bien y seas feliz, no me odies, tú estuviste al inicio del viaje.

Aquel de mano firme y con visión en la ciencia, Dr. Rafael, le guardo admiración y respeto, usted fue mi padre académico más exigente y agradezco eso, me llevo una gran enseñanza de usted.

Al final creo que no pude ayudarte y te falle, Erika, espero que seas feliz un día y encuentres a alguien que te haga feliz, espero se cumpla tu sueño de ser escritora, agradezco que estuvieras presente en este viaje llamado vida.

Para los mallorquines, Sebastián y Tony, gracias por acogerme en tierras desconocidas, por enseñarme su cultura y brindarme camaradería.

Para mis estudiantes, Ana, Ilse, Rosy, Karla, Janeth, Gisella, Caro, Vanessa y la nueva encargada del laboratorio, Estefanía, a todas ustedes gracias por tenerme paciencia en todo momento, lo mucho o poco que sabía, espero les haya ayudado en algo en su viaje hacía el conocimiento, nunca dejen de aprender y soñar.

Kim, Maripaz y Mariela, gracias por todo, aprecio su amistad, espero lleguen lejos en este camino llamado vida.

Por último, quien me sacó del abismo, Diana espero verte pronto algún día, gracias por brindarme tu amistad, se que te hice daño y lo lamento.

DEDICATORIA

La información es poder. Pero como todo poder, hay quienes quieren guardarlo para sí mismos. El patrimonio científico y cultural de todo el mundo, publicado durante siglos en libros y revistas, está siendo digitalizado y encerrado cada vez más por un puñado de corporaciones privadas.

Para Aaron Swartz y Alexandra Elbakyan, gracias a ustedes por creer en la ciencia y en la investigación, gracias por apoyar a la humanidad.

A todas aquellas personas que a lo largo de mi vida han sido importantes para mí, a todos ustedes, aunque ya no están en mi vida, gracias por todo.

Al pueblo mexicano, ustedes son los que hacen posible estas oportunidades para aquellos que desean superarse.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por creer en la ciencia y en la investigación.

Para la facultad de salud pública y nutrición, mi hogar donde me forme como maestro en ciencias, por brindarme apoyo para crecer profesionalmente.

Para toda mi familia del Norte, para todos los Salazar, en especial, mi tía Gloria y mi tío Juan.

CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	12
ÍNDICE DE FIGURAS.....	13
ABREVIATURAS	14
RESUMEN.....	16
ABSTRACT.....	17
1. INTRODUCCIÓN	18
1.1. Definición del problema.....	19
2. ANTECEDENTES.....	21
2.1. Obesidad.....	21
2.2. Etiología	22
2.2.1. Alimentación y obesidad	22
2.2.2. Factores genéticos de la obesidad	25
2.2.2.1. Variantes genéticas.....	26
2.2.2.2. Genes implicados en la obesidad	28
2.2.2.3. Generalidades de <i>BDNF</i>	31
2.3. Diagnóstico de la obesidad	33
2.4. Clasificación de la obesidad de acuerdo con la composición corporal...	35
2.5. Tratamiento	35
3. JUSTIFICACIÓN.....	37
4. HIPÓTESIS.....	39
5. OBJETIVOS.....	39
5.1. Objetivo General	39
5.2. Objetivos específicos	39
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	40
6.1. Diseño del estudio	40
6.2. Estrategia General	41
6.3. Obtención de la información.....	43
6.4. Estudios y variables composición corporal.....	43
6.5. Metodología para las mediciones antropométricas	43
6.6. Identificación de los fenotipos de obesidad	45
6.7. Metodología para la obtención de la composición corporal.....	45
6.8. Determinaciones y variables genéticas	46

6.8.1. Extracción de sangre	46
6.8.2. Extracción de ADN genómico	46
6.8.3. Cuantificación de los ácidos nucleicos.....	47
6.8.4. Diluciones y concentraciones de los ácidos nucleicos.....	47
6.8.5. Genotipificación de los SNPs.....	48
6.8.6. Técnica de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real	48
6.8.6.1 Principio de las sondas <i>Taqman</i>	49
6.8.7. Materiales, reactivos y manejo del equipo	50
6.8.8. Frecuencias alélicas y genotípicas	52
6.8.9.- Equilibrio de Hardy Weinberg	53
6.8.10.- Codificación de variables y modelos de herencia.....	53
6.8.11.- Análisis y pruebas estadísticas.....	53
7. RESULTADOS.....	54
7.1.- Características antropométricas y de composición corporal del grupo de mujeres postmenopáusicas.....	54
7.2.- Clasificación de la población por fenotipos de obesidad	55
7.3.- Frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen <i>BDNF</i> en el grupo de estudio.....	56
7.4.- Determinación de la asociación de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen <i>BDNF</i> con los fenotipos de obesidad del grupo de estudio	58
8.- DISCUSIÓN.....	66
9. CONCLUSIONES	76
10. REFERENCIAS	77
11. RESUMEN CURRICULAR.....	93

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I	Genes asociados a variables de composición corporal.....	29
Tabla II	Genes asociados a obesidad en población mexicana.....	30
Tabla III	Puntos de corte para riesgo de complicaciones metabólicas.....	34
Tabla IV	Guía para la selección del tratamiento de la obesidad.....	36
Tabla V	Fenotipos de acuerdo al Índice de Masa Corporal.....	45
Tabla VI	Características generales de los polimorfismos analizados en <i>BDNF</i>	48
Tabla VII	Sondas de hibridación para los polimorfismos del gen <i>BDNF</i>	48
Tabla VIII	Reactivos y concentraciones para la reacción en cadena de la polimerasa.....	50
Tabla IX	Materiales para la Reacción en Cadena de la Polimerasa.....	50
Tabla X	Condiciones de temperatura de la reacción.....	51
Tabla XI	Características generales de la población estudiada.....	54
Tabla XII	Características generales en los grupos de estudio.....	55
Tabla XIII	Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos del gen <i>BDNF</i>	56
Tabla XIV	Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos del gen <i>BDNF</i> en los grupos de estudio.....	57
Tabla XV	Regresión lineal del polimorfismo rs6265 del gen <i>BDNF</i> con variables antropométricas.....	59
Tabla XVI	Regresión lineal del polimorfismo rs7934165 del gen <i>BDNF</i> con variables antropométricas.....	61
Tabla XVII	Regresión lineal del polimorfismo rs6265 con variables antropométricas en los grupos de estudio por el modelo dominante.....	64
Tabla XVIII	Regresión lineal del polimorfismo rs7934165 con variables antropométricas en los grupos de estudio, modelo aditivo	65
Tabla XIX	Características generales y de composición corporal en distintas poblaciones.....	68
Tabla XX	Comparación de porcentajes de fenotipos de obesidad en población nacional femenina de 40 a 80 años comparada contra la población del noreste.....	70
Tabla XXI	Frecuencias genéticas del rs6265 en diversos estudios.....	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Prevalencia de obesidad en adultos mayores de 20 años por sexo y encuesta.....	21
Figura 2	Principales GWAS para los rasgos de adiposidad.....	27
Figura 3	Ubicación del gen <i>BDNF</i> y polimorfismo rs6265.....	32
Figura 4	Estrategia general del trabajo.....	42
Figura 5	Principio de discriminación alélica por sondas de hibridación Taqman®.....	49
Figura 6	Dispersión de amplificación y discriminación alélica del SNP rs6265.....	51
Figura 7	Dispersión de amplificación y discriminación alélica del SNP rs7934165.....	52

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AIF1	Factor Inflamatorio 1
APOC1	Apolipoproteína C1
APOE	Apolipoproteína E
BCDIN3D	RNA Metil-Transferasa
BDNF	Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro
C12orf51	Dominio E3 Ubiquitina Proteína ligasa 4
CC	Circunferencia de Cintura
CCK	Colecistocinina
cDNA	ADN complementario
Chi ²	Prueba de chi cuadrada
CMO	Contenido mineral óseo
CNV	Número Variable de Copia
DXA	Absorciometría dual de rayos X
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
FAIM2	Molécula Inhibidora Apoptótica Fas 2
<i>FTO</i>	<i>Fat to Obesity</i>
GLP	Péptido Similar al Glucagón
GNPDA2	Glucosamina 6 Fosfato Desaminasa 2
GWAS	Estudio de Asociación del Genoma Completo
HWE	Equilibrio de Hardy-Weinberg
ICC	Índice Cintura Cadera
IMC	Índice de Masa Corporal
INDELS	Inserción-delección
IRS1	Sustrato del Receptor de Insulina 1
<i>KCTD15</i>	Tetramero del Canal de Potasio
LEPR	Receptor de Leptina
LYPLAL1	Similar a la Lisofosfolipasa 1
MAF	Alelo de Menor Frecuencia
<i>MC4R</i>	Receptor de Melanocortinas 4
MHO	Metabólicamente sanos con obesidad
MLG	Masa libre de grasa
MONW	Metabólicamente Obesos con Peso Normal
mRNA	ARN mensajero
MSRA	Péptido Metionina Sulfóxido Reductasa

<i>MTCH2</i>	Portador Mitocondrial 2
MUO	Obesos Metabólicamente no sanos
NCR3	Receptor Desencadenante de la Citotoxicidad Natural 3
<i>NEGR1</i>	Regulador de crecimiento neuronal 1
NPC1	Transportador de colesterol intracelular 1
NRXN3	Neurexina 3
NT	Neurotrofina
NTRK	Tirosina Quinasa Neurotrófica
NTRK2	Receptor neurotrófico de tirosina kinasa 2
NWO	Obesidad con Peso Normal
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	<i>Odds Ratio</i>
OXM	Oxintomodulina
<i>PCSK1</i>	Proteína Convertasa 1
<i>POMC</i>	Proopiomelanocortina
PRL	Prolactina
proNGF	Factor de Crecimiento Nervioso
proNT	Pro neurotrofina
PYY	Péptido Tirosina-Tirosina
qPCR	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
RASAL2	Similar al Activador de Proteína RAS 2
RBC	Solución de lisis de eritrocitos
SEC16B	Factor de Exportación del Retículo Endoplásmico
SH2B1	Proteína Adaptadora
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
SPRY2	Proteína Brumosa RTK de Señalización Antagonista 2
SREBF2	Factor de transcripción de unión al elemento regulador de esterol 2
STR	Repeticiones Cortas en Tándem
TFAP2B	Factor de Transcripción AP-2 Beta
TMEM18	Proteína Transmembrana 18
TOMM40	Translocasa de la Membrana Mitocondrial externa 40
Trk	Tropomiosina Receptor Quinasa

RESUMEN

Introducción: La obesidad es una condición multifactorial y poligénica que promueve los problemas de salud más importantes a nivel mundial. El factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) es una proteína que participa en la regulación de mecanismos relacionados con el gasto energético y la saciedad. Polimorfismos del gen que codifica para esta proteína han sido asociados con la obesidad en diversas poblaciones europeas y americanas, con resultados discrepantes en relación a la composición corporal. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* con diferentes fenotipos de obesidad en mujeres postmenopáusicas del norte de México.

Metodología: En el estudio se incluyeron a 182 mujeres postmenopáusicas posteriormente clasificadas con base en el Índice de Masa Corporal (IMC) como: peso normal, sobrepeso y obesidad; se midieron variables de composición corporal mediante absorciometría dual de rayos X (DXA). La genotipificación de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* se realizó con sondas de hibridación TAQMAN. Las diferencias entre grupos se obtuvieron mediante ANOVA de una vía y la asociación entre variables con regresiones lineales simples ajustadas por edad e IMC.

Resultados: El grupo estudiado presentó una edad promedio de 57 años y un IMC de 29 kg/m². En la población de estudio se observó que las portadoras del alelo G del rs6265 tenían mayor circunferencia de cadera ($P = 0.04$). El genotipo GG del rs7934165 mostró un sutil aumento en el porcentaje de grasa corporal. Al dividir a la población en los grupos de peso normal (19.7%), sobrepeso (41.20%) y obesidad (39.01%), se encontraron datos interesantes. En el grupo de peso normal, el alelo A del rs6265 se asoció con una disminución en el peso corporal ($P = 0.04$) y circunferencia de cadera ($P = 0.01$). Con el rs7934165 el alelo A se asoció con una mayor circunferencia de cadera en el grupo de sobrepeso ($P = 0.01$).

Conclusiones: Ambos polimorfismos demostraron estar asociados a la composición corporal en mujeres postmenopáusicas del norte de México.

ABSTRACT

Introduction. Obesity is a complex polygenic condition that encompass the most important public health problems worldwide. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is a protein with a key role in basal metabolic rate and satiety homeostasis. Moreover, several studies have shown that some polymorphisms of the *BDNF* gene are linked to obesity. Additionally, it has been found that genetic polymorphisms in *BDNF* are associated with changes in body composition among European and American populations. Therefore our aim was to evaluate the association of rs6265 and rs7934165 polymorphisms in the BDNF gene with phenotypes associated to obesity in postmenopausal women from northern Mexico.

Methods. This cross-sectional study was conducted in 182 postmenopausal women further classified as normal weight, overweight and obese according to Body Mass Index (BMI) classification system. Dual X-Ray Absorptiometry (DXA) was used to estimate body composition. Genotypes of rs6265 and rs7934165 were obtained by TAQMAN assays. Differences between groups were calculated trough one-way ANOVA analysis and associations with linear regressions adjusted by age and BMI.

Results. The average age of the sample was 57 years and its BMI average was 29 kg/m². The G allele of rs6265 was associated with a higher waist circumference ($P = 0.04$). The GG genotype of rs7934165 showed a nuance increase of fat mass percentage. Interestingly these associations were different when the sample was classified according to the BMI in normal weight (19.7%), overweight (41.20%) and obesity (41.20%). In normal weight the A allele of rs6265 was associated with a decrease of body weight ($P = 0.04$) and hip circumference ($P = 0.01$). In the rs7934165 polymorphism, the A allele showed an association with higher hip circumference in the overweight ($P = 0.01$).

Conclusions: Both polymorphisms rs6265 and rs7934165 in the *BDNF* gene were associated with body composition and obesity in postmenopausal women.

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un exceso de grasa corporal que puede ser perjudicial para la salud (OMS, 2016). Esta definición simplista, no refleja la complejidad de una condición multifactorial, caracterizada por un desbalance energético en el que la ingesta calórica excede el gasto energético. De manera clásica se ha relacionado a un estilo de vida inadecuado (mala alimentación y baja actividad física) que repercute en una acumulación excesiva de grasa corporal. No obstante, este padecimiento involucra otros procesos complejos en el desbalance energético como vías metabólicas alteradas por factores ambientales y genéticos, que promueven la ingesta calórica y la reducción del gasto energético (Schwartz et al., 2017).

Las estrategias actuales para tratar o prevenir la obesidad se centran en disminuir la acumulación de tejido adiposo buscando el balance energético. En este sentido, existen diversos tratamientos para la obesidad, que van desde la terapia dietética, aumento de la actividad física y terapia conductual (Kaila & Raman, 2008). No obstante, los avances sobre las bases moleculares de la obesidad y su asociación con enfermedades hacen a ciertos biomarcadores en el genoma un candidato viable para la prevención de este problema de magnitudes mundiales (Gao & Liu, 2014).

Un tema actual de mucho interés es identificar genes candidato que puedan ser utilizados como biomarcadores de riesgo y herramienta en el diseño de planes de alimentación, que aún no ha sido elucidado por completo y se requieren más estudios de asociación genética para implementarlos en la nutrición clínica.

1.1. Definición del problema

El exceso de grasa corporal, característico de la obesidad, se relaciona con complicaciones severas como: resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer (Jensen et al., 2013; Jung & Choi, 2014; Skinner, Perrin, Moss & Skelton, 2015).

No solo la obesidad es un factor de riesgo para diversas enfermedades metabólicas severas, sino que complican su tratamiento y recuperación. De tal forma que los pacientes con enfermedades cardiovasculares reducen su esperanza de vida si tienen sobrepeso (2-4 años menos) u obesidad (8-10 años) (Prospective Studies Collaboration, 2009). Además la obesidad mórbida ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) se ha reconocido como un factor de riesgo para: hiperlipidemia, asma y artritis e incrementa siete veces el riesgo de diabetes tipo 2 (OR, 7,37; IC del 95%, 6,39-8,50) y de hipertensión (OR, 6,38; IC del 95%, 5,67- 7.17) (Mokdad et al., 2003).

De acuerdo con datos de la organización “Colaboración de enfermedades no transmisibles con factores de riesgo” (NCD-RisC, por sus siglas en inglés), las cifras de obesidad van en aumento siempre con mayor prevalencia en mujeres que en hombres en cualquier grupo etario (Trends NCD-RisC †, 2016). En el año 2016, la OMS reportó que en el mundo 1.9 billones de adultos padecen sobrepeso, de los cuales 650 millones tienen obesidad (OMS, 2016). Así mismo, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), reportó que México se encuentra en el segundo lugar en obesidad (Obesity Update, 2017). En este sentido, los datos más recientes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), señalan que más del 70 % de los adultos en el país padecen sobrepeso u obesidad, muy por encima de la media internacional (ENSANUT, 2016).

El costo de estas condiciones se ha convertido en un serio problema económico para el sector salud. El Instituto McKinsey (McKinsey Global Institute) reportó que, a nivel mundial, la obesidad impone costos equivalentes a 2.8% del

producto interno bruto global. Esto también afecta al presupuesto de las familias, los sistemas de salud y las finanzas públicas de los países (*McKinsey & Company*, 2014). En México, el costo anual de la atención médica para la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares en 2012 fue de alrededor de siete mil millones de dólares (Alcalde-Rabanal, Orozco-Núñez, Espinosa-Henao, Arredondo-López & Alcayde-Barranco, 2018).

El incremento en la prevalencia y el gasto dirigido a la obesidad, puede ser explicado parcialmente por la dificultad en el tratamiento para reducir el peso corporal. Aunque los esfuerzos han sido dirigidos hacia la dieta y el ejercicio, los resultados son poco prometedores y el paciente tiende a recuperar el peso perdido debido a la baja adherencia a los diversos planes de alimentación. Sin embargo, los estudios sobre los efectos de las variaciones genéticas en la respuesta a la dieta están elucidando las bases para el tratamiento personalizado de la obesidad con mayores probabilidades de adherencia y éxito (Weinsier, Hunter, Heini, Goran & Sell, 1998; Solas, Milagro, Martínez-Urbistondo, Ramirez & Martínez, 2016). No obstante, los investigadores aún están en el proceso de integrar investigación de ciencia básica con la clínica y aplicar los resultados a la atención del paciente (Skelton, DeMattia, Miller & Olivier, 2006). Para lo anterior, se requiere elucidar aquellas variantes genéticas que están relacionadas con el desbalance energético y que a su vez se puedan utilizar como biomarcadores coadyuvantes en el diseño de planes dietéticos personalizados. Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* con fenotipos de obesidad en mujeres postmenopáusicas.

2. ANTECEDENTES

2.1. Obesidad

La obesidad es una condición compleja, altamente prevalente y multifactorial; predispone a enfermedades metabólicas severas como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico. La epidemia de la obesidad ha alcanzado proporciones de magnitudes globales (OMS, 2016). En México, la situación es alarmante ya que supera la media internacional en niños y adultos. En las últimas décadas se ha observado un constante aumento en la prevalencia de obesidad y sobrepeso en la población mayor a 20 años (Figura 1). De acuerdo con estos datos de la ENSANUT desde el año 2000 al 2016, las mujeres muestran mayores cifras de prevalencia.

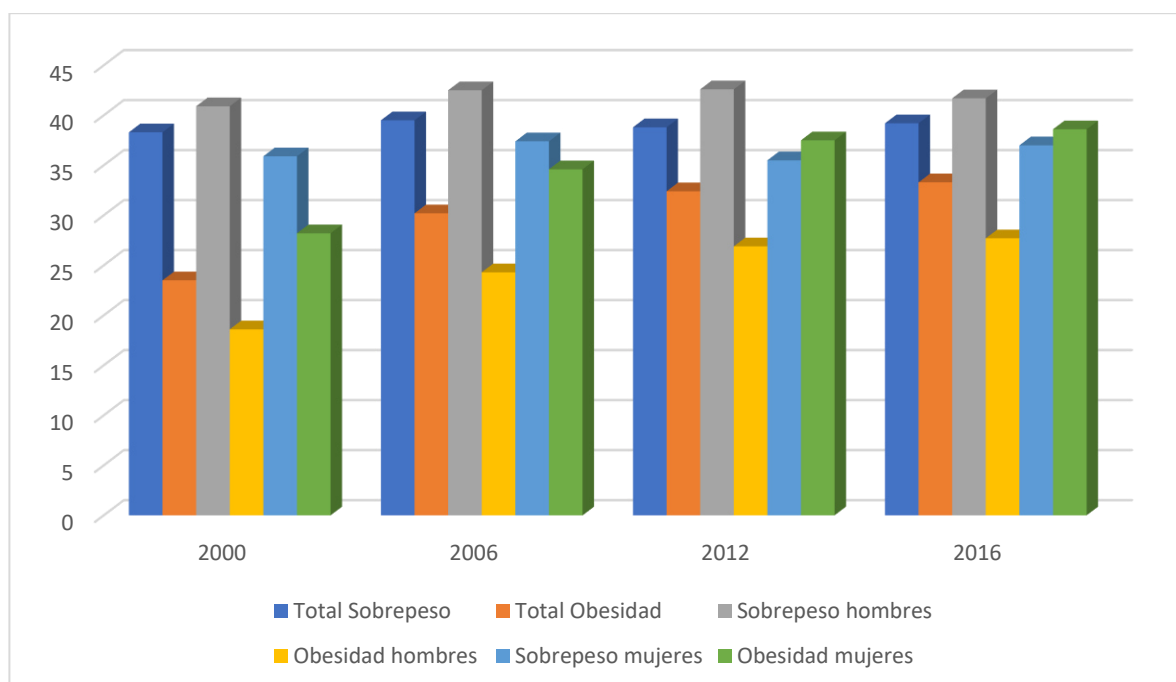


Figura 1. Prevalencia de obesidad en adultos mayores de 20 años por sexo y encuesta
Fuente: ENSANUT 2000, 2006, 2012, 2016

Si estas tendencias continúan, para 2025, la prevalencia mundial de la obesidad alcanzará el 18% en los hombres y superará el 21% en las mujeres (Trends NCD-RisC †, 2016).

2.2. Etiología

El peso y composición corporal dependen del balance entre la ingesta y el gasto de energía. A su vez, el balance energético, está controlado por la alimentación, la actividad física y diversos factores neuroendocrinos, todos regulados por factores genéticos (Marti, Martinez-González & Martinez, 2008; Van Vliet-Ostaptchouk, Snieder & Lagou, 2012). Dentro de los factores más estudiados en la etiología de la obesidad, se encuentran la alimentación inadecuada (en cantidad y distribución de nutrientes), así como la falta de actividad física (sedentarismo). Sin embargo, las estrategias para reducción de peso, modificando dieta y actividad física no han resuelto la pandemia de obesidad, sugiriendo que este proceso no es tan sencillo como se pensaba. Por el contrario, la participación conjunta de diversos factores clásicos (alimentación y actividad física) y alternativos (factores neuroendócrinos y genéticos), en el desbalance energético, podrían explicar mejor las cifras pandémicas actuales de obesidad y en un futuro favorecer al tratamiento.

2.2.1. Alimentación y obesidad

La selección de alimentos está influenciada por los hábitos en el hogar, y el entorno sociocultural, así como el tipo de trabajo y el tiempo disponible para la preparación de alimentos. Los avances tecnológicos y las jornadas laborales extenuantes nos han llevado a incrementar el consumo de alimentos ultra procesados. Estos alimentos se caracterizan por tener bajos contenidos de fibra y alto contenido de sodio y grasa (energéticamente densos). De hecho, el acceso a los alimentos ultra procesados, ha sido determinante en la presencia de obesidad (Crino, Sacks, Vandevijvere, Swinburn & Neal, 2015).

En este contexto, es lógico intuir que una reducción en la densidad energética y/o en el consumo de alimentos promueve la pérdida de peso. No obstante, los tratamientos para la obesidad con dieta no son suficientes. Los mecanismos fisiológicos contrarrestan la fuerza de voluntad y alteran el comportamiento por medio de señales neuroendocrinas como: cambios en la

producción de leptina, otras hormonas y demás nutrientes neuromoduladores, que desatan mecanismos para contrarrestar el déficit energético. Estos circuitos operan a nivel hipotalámico, tallo cerebral y sistema límbico (Berthoud, 2011). Siendo así, que aquellos individuos en un régimen moderado de alimentación son de dos a cinco veces más propensos a desarrollar un trastorno alimentario (Hill, 2004). El proceso de pérdida de peso lleva a una compensación metabólica pasiva, donde el gasto energético se reduce más rápido que los cambios en la composición corporal. Este proceso es denominado termogénesis adaptativa y funciona para conservar energía y evitar la pérdida de peso, trastocando el éxito del tratamiento dietético de la obesidad (Major, Doucet, Trayhurn, Astrup & Tremblay, 2008).

La regulación del balance energético es sumamente compleja e involucra señales neuronales y hormonales entre el intestino y el sistema nervioso central (SNC). Las hormonas, como el péptido similar al glucagón (GLP), oxitomodulina (OXM), leptina, péptido tirosina-tirosina (PYY) y la colecistocinina (CCK), mandan una señalización a las áreas del SNC que controlan el apetito. Se ha observado, que los niveles séricos de estas hormonas aumentan después de una comida (Simpson, Parker, Plumer & Bloom, 2011; Bataille & Dalle, 2014). En la regulación neuroendocrina del balance energético, la saciedad es uno de los principales procesos afectados en la obesidad. Esto es de especial importancia, ya que por sí misma, puede causar un desbalance energético y aumento de peso corporal (Hinney, Vogel & Hebebrand, 2010).

Las señales de saciedad son emitidas en el hipotálamo, principalmente por la vía de leptina-melanocortinas, que sensa los niveles de energía almacenados en el tejido adiposo, interpretando los niveles de leptina y emitiendo señales para regular la ingesta calórica (do Carmo et al., 2013; Ceccarini, Maffei, Vitti & Santini, 2014). La leptina, es una hormona secretada en el tejido adiposo y circula en el plasma en proporción a los niveles de grasa corporal (Remesar, Rafecas, Fernández-López & Alemany, 1997; Trayhurn & Wood, 2004; Ouchi, Parker,

Lugus & Walsh, 2011). Posterior a la ingesta calórica, el tejido adiposo libera esta hormona para comenzar las señales de saciedad, en el siguiente orden:

- La leptina atraviesa la barrera hematoencefálica y se une a sus receptores (LEPR, *Leptin Receptors*, por sus siglas en inglés), exhibidos en las neuronas secretoras de proopiomelanocortinas (POMC, *Pro-opiomelanocortin*, por sus siglas en inglés) (Pritchard, 2002).
- Las neuronas POMC, secretan la hormona estimulante de melanocitos alfa (α MSH, Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone, por sus siglas en inglés), que interacciona con los receptores de melanocortinas (MC4R, *Melanocortin 4 Receptor*, por sus siglas en inglés), expresados en neuronas de segundo orden (Biebermann, Kühnen, Kleinau & Krude, 2011; Mountjoy, 2015).
- Finalmente la unión de α MSH a MC4R promueven la secreción por parte de las neuronas de segundo orden de péptidos anorexigénicos, como el factor derivado de neurotrofinas (BDNF, *Brain Derived Neurotrophic Factor*, por sus siglas en inglés) que promueve señales de saciedad y detiene la ingesta calórica (Girardet & Butler, 2014).

Además de alteraciones a nivel neuroendocrino, las alteraciones en el sistema circadiano pueden llevar a la presencia de obesidad y sus comorbilidades como: enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes tipo 2 (Froy, 2007). Esto debido a que diversas hormonas involucradas en el metabolismo (insulina, glucagón, hormona del crecimiento y cortisol), muestran variaciones circadianas con diferentes patrones diarios. Las variantes en genes que codifican para estas hormonas y aquellos reguladores del ciclo circadiano se han asociado en diversas poblaciones a la obesidad (Garaulet & Madrid, 2009). En este tenor, se ha descrito que la obesidad es altamente heredable, sin embargo, los miembros de la familia no solo comparten genes, sino también la interacción entre la dieta y estilo de vida, por lo que los estudios para determinar los genes implicados en la etiología de la obesidad deben ser realizados con especial cautela (Gao & Liu, 2014).

2.2.2. Factores genéticos de la obesidad

Se ha estimado que la heredabilidad de la obesidad va de un 40% a 70%, pero además con una característica poligénica en la que diversos genes participan conjuntamente en la compleja etiología de la obesidad (Herrera & Lindgren, 2010).

Estudios realizados en gemelos mono y dicigóticos mostraron fuertes correlaciones con el Índice de Masa Corporal (IMC), incluso en pares criados separados, sugiriendo que las influencias genéticas son fundamentales en las variaciones de esta medida antropométrica; con mayor concordancia en gemelos monocigóticos que en dicigóticos (Stunkard, Harris, Pedersen & McClearn, 1990; Herrera y Lindgren, 2010). Estudios longitudinales en gemelos han mostrado que la variación del IMC en función del ambiente, es mínima después de los 17 años (Lajunen et al., 2009). Para otras medidas sugerentes de obesidad como la grasa corporal, se ha reportado una heredabilidad del 60%, sin diferencias entre hombres y mujeres (Price & Gottesman, 1991).

Los estudios de adopción sugieren, que la correlación de los hijos adoptados con sus padres biológicos se debe a factores genéticos y la correlación con sus padres adoptivos se debe a factores ambientales. En niños adoptados, el IMC del individuo se correlaciona más estrechamente con los padres biológicos (Sørensen, Holst & Stunkard, 1992; Sørensen, Holst & Stunkard, 1997).

El componente heredable de la obesidad predispone a los individuos a un incremento del IMC y, por ende, el desarrollo de sus comorbilidades (Li et al., 2011). No obstante, la obesidad es multifactorial y la alimentación, así como los factores neuroendocrinos, también tienen una participación en la ganancia de peso. Probablemente a través de la interacción con algunos genes que regulan los procesos biológicos de saciedad y apetito (Sonestedt et al., 2009).

El origen étnico de las poblaciones también juega un papel importante en el desarrollo de la obesidad (Traurig et al., 2009). El Mestizo Mexicano, es una mezcla reciente de al menos tres ancestrías (Europea, Africana y Amerindia) y posee una subestructura genética muy particular (Santana et al., 2014). En este sentido, se ha reportado que la ancestría amerindia, está relacionada con la alta predisposición a la obesidad y a la diabetes tipo 2 en la población Mestiza Mexicana (Mejía, Klünder, Yengo, Meyre, Aradillas & Cruz et al. 2013).

2.2.2.1. Variantes genéticas

En el año 2003 se secuenció completamente el genoma humano, que tiene una longitud de 3200 millones de pares de bases nitrogenadas y alberga alrededor de 25,000 genes que codifican las proteínas necesarias para el funcionamiento de cada una de las células del organismo. Dentro de la secuencia del ADN existen variaciones genéticas, es decir, cambios en la secuencia de nucleótidos que permiten la diversidad interindividual de las poblaciones (Thapar & Cooper, 2013). Las variantes genéticas que son comunes en los individuos (mayor al 1%) se denominan polimorfismos. Estos pueden ser tan pequeños, como el cambio de un solo nucleótido (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*, por sus siglas en inglés), o incluir varias bases nitrogenadas como los de repetición en tándem (STR, *Short Tandem Repeat*, por sus siglas en inglés), o inserciones y deleciones en el genoma (Vignal, Milan, SanCristobal & Eggen, 2002).

Los polimorfismos son utilizados en los estudios de asociación genética (EAG) para encontrar relaciones entre variantes en el genoma y distintos fenotipos o enfermedades. Al año 2006, mediante los EAG, ya se tenían cientos de genes candidatos para la obesidad principalmente en poblaciones Europeas y Asiáticas (Visscher et al., 2012).

En las últimas décadas, el estudio para identificar la relación entre genes y enfermedades o condiciones metabólicas, ha tomado otro enfoque. Ahora, los estudios epidemiológicos en genética se basan en el principio de buscar

variantes en el genoma completo (GWAS, *Genome Wide Association Studies*, por sus siglas en inglés) de pacientes con alguna condición y compararlo con el genoma de individuos no afectados (Davey Smith & Ebrahim, 2003; Visscher et al., 2017). Los GWAS buscan la correlación entre los SNPs a lo largo de todo el genoma y la variación de alguna característica en una muestra individuos (Fawcett & Barroso, 2010).

Los SNPs en genes clave, pueden alterar vías de señalización y afectar actividades fisiológicas y por ende promover la susceptibilidad a distintas patologías (Hegele, Jugenberg, Connelly, & Jenkins, 1997). El estudio de GWAS identificar a miles de SNPs en cientos de genes asociados al IMC, al Índice Cintura Cadera (ICC) y otras medidas de adiposidad (Figura 2) (Goodarzi, 2018).

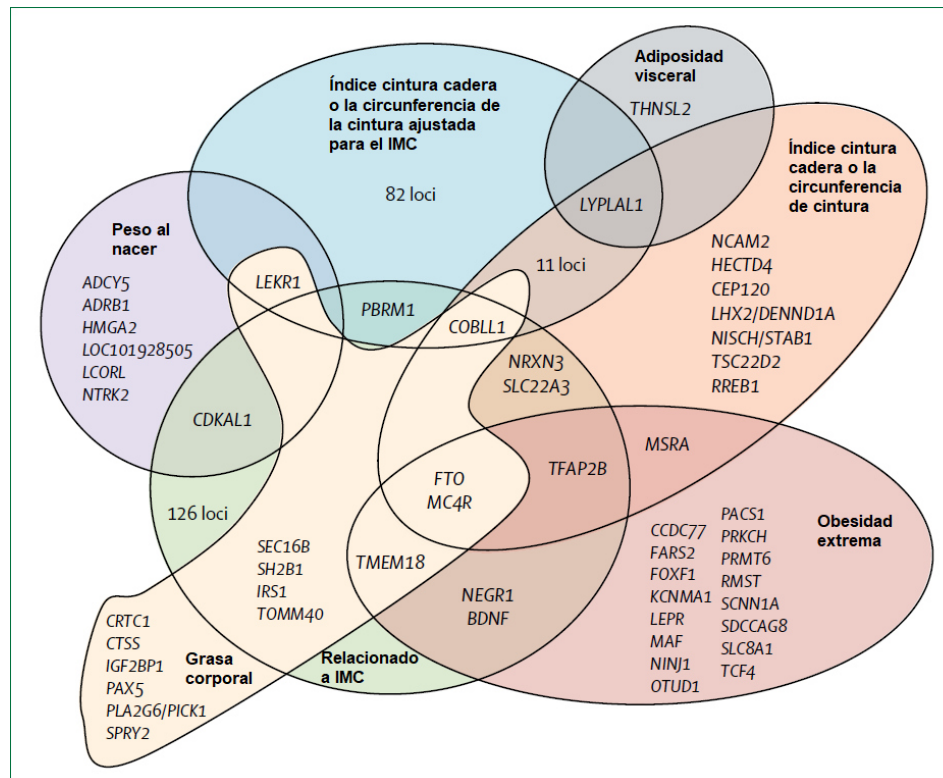


Figura 2. Principales GWAS para los rasgos de adiposidad.
Modificado de: Goodarzi, 2018.

2.2.2.2. Genes implicados en la obesidad

La obesidad es multifactorial y además tiene una característica poligénica en la que cientos de genes participan de manera conjunta en la etiología de esta condición compleja. Entre los primeros genes relacionados a la obesidad se encuentra el gen de *fat to obesity* (*FTO*), que se observó que distintos alelos de susceptibilidad eran más comunes en pacientes con obesidad que en individuos con peso normal (Speliotes et al., 2010).

Los genes implicados en la diferenciación neuronal del núcleo paraventricular, juegan un rol en la vía de saciedad leptina-melanocortinas y se han asociado a la hiperfagia (O'Rahilly & Farooqi, 2008). El esclarecimiento de los mecanismos relacionados a la obesidad ha permitido postular al sistema nervioso central como pieza clave para la regulación del balance energético. La tabla I, muestra a diversos genes a lo largo del genoma, que participan en la ingesta dietética y preferencias en los macronutrientes, así como su asociación con medidas antropométricas sugerentes de obesidad (Bauer et al., 2009). De estos destacan diversos genes que participan en la vía de saciedad de leptina-melanocortinas (*MC4R* y *BDNF*), así como *LYPLAL1* que aún se desconoce su función principal, pero parece tener un rol fundamental en la regulación del metabolismo energético y almacén de lípidos en los adipocitos (Hernández-Tobías, et al., 2016).

Hasta la fecha, los estudios de asociación genética con la obesidad han sido mayormente realizados en poblaciones europeas y asiáticas (Herrera & Lindgren, 2010). En la población mexicana, algunas variantes se han relacionado con distintos grados de obesidad (Tabla II). Entre estos genes destacan algunos que participan en las vías de saciedad (*MC4R*, *BDNF*), en el gasto energético (*ADIPOQ*) y en la termogénesis (*UCP3*).

Tabla I. Genes asociados a variables de composición corporal

Gen	Variable	Localización	Estudio
<i>NEGR1</i>	IMC, CC, peso	1p31	(Willer et al., 2008), (Thorleifsson et al., 2008)
<i>SEC16B, RASAL2</i>	IMC, peso	1q25	(Thorleifsson et al., 2008)
<i>LYPLAL1, ZC3H11B</i>	IMC, ICC,	1q41	(Lindgren et al., 2009)
<i>SDCCAG8</i>	IMC	1q43-q44	(Scherag et al., 2010)
<i>TMEM18</i>		2p25	(Willer et al., 2008), (Thorleifsson et al., 2008), (Scherag et al., 2010)
Cercano a <i>ETV5</i>	IMC, PESO	3q27	(Thorleifsson et al., 2008)
Cercano a <i>GNPDA2</i>	IMC	4p13	(Willer et al., 2008)
<i>TFAP2B</i>	IMC, CC	6p12	(Lindgren et al., 2009)
<i>NCR3, AIF1 y BAT2</i>	Peso	6p21	(Thorleifsson et al., 2008)
<i>PRL</i>	IMC	6p22.2-p21.3	(Meyre et al., 2009)
<i>MSRA</i>	IMC, CC	8p23.1	(Lindgren et al., 2009), (Scherag et al., 2010)
<i>PTER</i>	IMC	10p12	(Meyre et al., 2009)
<i>MTCH2</i>		11p11.2	(Willer et al., 2008)
<i>BDNF</i>		11p14	(Thorleifsson et al., 2008)
<i>C12orf51/PTPN11</i>		12q24	(Cho et al., 2009)
<i>FAIM2, BCDIN3D</i>	IMC, PESO	12q13	(Thorleifsson et al., 2008)
<i>NRXN3</i>	IMC, CC	14q31	(Heard-Costa et al., 2009)
<i>SH2B1</i>		16p11.2	(Willer et al., 2008), (Thorleifsson et al., 2008)
<i>MAF</i>		16q22-q23	(Meyre et al., 2009)
<i>FTO</i>	IMC	16q22.2	(Frayling et al., 2007), (Scuteri et al., 2007), (Chambers et al., 2008), (Willer et al., 2008), (Thorleifsson et al., 2008), (Meyre et al., 2009), (Scherag et al., 2010)
<i>NPC1</i>		18q11.2	(Meyre et al., 2009)
<i>MC4R</i>		18q22	(Chambers et al., 2008), (Willer et al., 2008), (Thorleifsson et al., 2008), (Meyre et al., 2009) (Scherag et al., 2010), (Loos et al., 2008)
<i>KCTD 15</i>	IMC, PESO	19q13.11	(Willer et al., 2008), (Thorleifsson et al., 2008)

IMC= Índice de masa corporal, **CC** = circunferencia de la cintura, **ICC**= Índice cintura cadera.

Tabla II. Genes asociados a obesidad en población mexicana

Gen	SNP	Grado de obesidad	Obesidad / peso normal		Obesidad grado I/II / peso normal		Obesidad III / peso normal	
			OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	P
<i>ADIPOQ</i>	rs2241766	General	2.34 (1.07-5.12)	0.033	2.76 (1.23-6.19)	0.014	1.26 (0.37-4.22)	0.713
<i>UCP3</i>	rs1800849	I-II	1.25 (0.97-1.62)	0.085	1.33 (1.00-1.77)	0.050	1.09 (0.77-1.56)	0.632
<i>FTO</i>	rs9939609	General	1.42 (1.15-1.76)	0.001	1.19 (0.93-1.52)	0.174	1.88 (1.44-2.45)	3.4x10 ⁻⁶
<i>TMEM18</i>	rs6548238	General I-II	1.57 (1.17-2.12)	0.003	1.74 (1.23-2.46)	0.002	1.29 (0.87-1.91)	0.200
<i>INSIG2</i>	rs7566605	General I-II	1.33 (1.08-1.63)	0.006	1.38 (1.10-1.74)	0.005	1.23 (0.92-1.63)	0.161
<i>FAIM2/BCDIN3</i>	rs7138803	General I-II	1.88 (1.05-3.37)	0.034	1.93 (1.03-3.61)	0.040	1.76 (0.84-3.65)	0.132
<i>BDNF</i>	rs6265	General III	1.33 (1.01-1.74)	0.044	1.21 (0.89-1.63)	0.222	1.59 (1.09-2.32)	0.017
<i>SH2B1</i>	rs7498665	I-II	1.12 (0.94-1.33)	0.195	1.21 (1.00-1.46)	0.047	0.97 (0.78-1.22)	0.799
<i>MC4R</i>	rs17782313	III	1.24 (0.89-1.72)	0.198	0.98 (0.68-1.42)	0.923	1.85 (1.23-2.80)	0.003

Obtenido y modificado de: León-Mimila et al., 2013.

Se han encontrado diversos loci asociados a obesidad en población mexicana (León-Mimila et al., 2013). Además de obesidad en general, existen diversos autores que han encontrado asociación con circunferencia de cintura, índice cintura cadera, e IMC en población adulta y pediátrica (Duran-Gonzalez et al., 2011; Villamil-Ramírez et al., 2016; Turcotte et al., 2018).

Dentro de los genes implicados en la obesidad, destaca la asociación de las variantes genéticas en la regulación de la saciedad, entre ellos *BDNF*. Estudios en modelos animales, sugieren que la proteína BDNF participa en la regulación de la ingesta de alimentos (Lapchak & Hefti, 1992). Años más tarde, se encontró que la infusión de BDNF en el ventrículo lateral de ratas adultas induce la supresión del apetito y la pérdida de peso (Pelleymounter, Cullen, & Wellman, 1995).

Estudios en humanos sobre el gen *BDNF*, fueron realizados por Gray y colaboradores (2006), que reportaron por primera vez la importancia de este gen en humanos en una paciente femenina de 8 años heterocigota que presentaba una inversión cromosomal que abarcaba el gen *BDNF*, la paciente tenía hiperfagia, obesidad temprana y problemas cognitivos (Hoffmann, Sgro & Weeks, 2004).

2.2.2.3. Generalidades de *BDNF*

BDNF es una neurotrofina implicada en diversas funciones del cerebro, por ejemplo, desarrollo neuronal, la señalización durante el neurodesarrollo y la plasticidad sináptica (Binder, & Scharfman, 2004). Entre sus otros roles se encuentra la inhibición del apetito, aspectos conductuales, hiperactividad y procesos cognitivos (Pelleymounter, Cullen & Wellman, 1995). Su liberación es controlada por el estado nutricional de los individuos y juega un rol como factor anorexígeno (Lommatzsch et al., 2005). El gen que codifica para esta proteína presenta polimorfismos asociados que han sido asociados con obesidad (Speliotes et al., 2010). Está localizado en el locus 11p13-14, región que también

ha sido relacionada con desorden bipolar y con un mayor IMC en estos pacientes. El gen *BDNF* tiene nueve exones (I-IX) con promotores independientes y pocas formas de corte y empalme alternativas (Figura 3) (Aid, Kazantseva, Piirsoo, Palm & Timmusk, 2007). Los ARN mensajeros se traducen en pro-BDNF que sufre modificaciones post-traduccionales para producir una proteína madura. En el gen *BDNF* se han identificado cientos de SNPs que generan al menos 22 isoformas de ARN mensajero (Timmusk et al., 1993; Aid, et al., 2007; Neves-Pereira et al., 2002; Sklar et al., 2002).

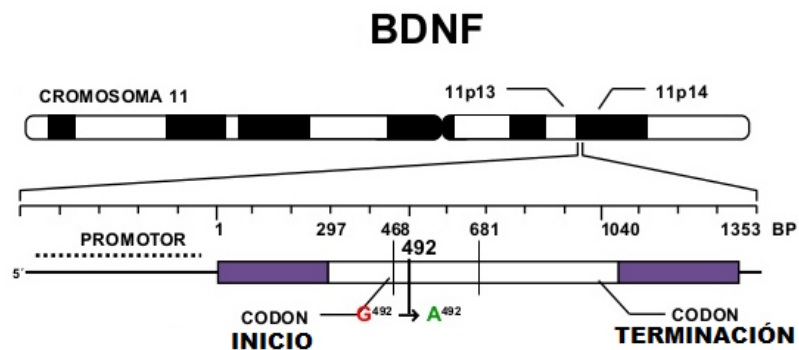


Figura 3. Ubicación del gen *BDNF* y polimorfismo rs6265.
Modificado de: Morales Marín., et al., 2016.

Debido a que sólo el exón IX contiene la región codificante, todos estos transcritos forman una forma del polipéptido de *BDNF*. Tal estructura genética sofisticada puede afinar su regulación transcripcional en diferentes tipos celulares y por diferentes actividades neuronales (Zheng, Zhou, Moon & Wang, 2012).

A nivel hipotalámico la proteína BDNF se une al receptor TrkB y promueve las señales de saciedad para disminuir la ingesta calórica, el gasto energético y el peso corporal. Estudios realizados en roedores tratados con fármacos estimulantes de BDNF, demostraron que tenía la capacidad de reducir la ingesta calórica. Así mismo los modelos animales con el gen *BDNF* y TrkB silenciados, demostraron que esta vía era indispensable para evitar la obesidad causada por hiperfagia (Lebrun, Bariohay, Moyse, & Jean, 2006). En humanos, los estudios

de asociación genética han sugerido una asociación entre variantes genéticas en *BDNF* y *TrkB* con la obesidad en adultos y niños (da Fonseca, Mastronardi, Johar, Arcos-Burgos & Paz-Filho, 2017). Así mismo, los niveles circulantes de BDNF se han asociado con la obesidad y con diabetes tipo 2 (Tonra et al., 1999).

El estudio de genes candidato y GWAS sugiere que varios SNPs en el gen *BDNF* están asociados con un aumento del IMC, circunferencia de cadera y peso. Mostrando una fuerte asociación con IMC seguido de circunferencia de cadera y peso en población puertorriqueña (Ma et al., 2012). Así mismo, se ha reportado la asociación de este SNP con la obesidad y el IMC en la población Belga, Mexicana, Japonesa y Americana (Beckers et al., 2008; Hotta et al., 2009; León-Mimila et al., 2013; Timpano, Schmidt, Wheaton, Wendland, & Murphy, 2011). No obstante, los resultados son discrepantes ya que, en estudios realizados en Islandia, Grecia y Croacia, no se ha observado alguna relación de este SNP con la obesidad, el sobrepeso o el IMC (Rouskas et al., 2012; Skledar et al., 2012; Thorleifsson et al., 2008).

2.3. Diagnóstico de la obesidad

Actualmente el IMC es la ecuación más utilizada para hacer el diagnóstico de obesidad y sobrepeso. Este índice es una estimación que divide el peso actual entre el cuadrado de la estatura (kg/m^2). Para la interpretación existen puntos de corte brindados por la OMS, que permiten hacer el diagnóstico de sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($\text{IMC} \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$). Aunque este índice había sido ampliamente reconocido como un estimador del riesgo en salud y de la grasa corporal, hoy en día se sabe que su especificidad y sensibilidad es baja para el diagnóstico de obesidad (Nuttall, 2015).

Con base en la definición de la obesidad de la OMS, como un exceso en la acumulación de grasa que puede ser perjudicial para la salud, el diagnóstico de obesidad también puede realizarse en función del porcentaje de grasa corporal del individuo. Para realizar esta medida antropométrica,

tradicionalmente se utilizaban los pliegues cutáneos (Tanner, & Whitehouse, 1975; Reilly, 2003). Actualmente las técnicas antropométricas para la estimación de la composición corporal utilizan plicometría, bioimpedancia eléctrica, índice de cintura cadera y densitometría mineral para estimar el porcentaje de grasa corporal (Brodie, Moscrip & Hutcheon, 1998).

El Índice Cintura Cadera (ICC) es el cociente de dichas circunferencias, ha sido utilizado para determinar la grasa central del individuo y predecir los riesgos de enfermedad relacionados a la obesidad (Peltz, Aguirre, Sanderson, & Fadden, 2010) (Tabla III).

Tabla III. Puntos de corte para riesgo de complicaciones metabólicas

Indicador	Puntos de corte	Riesgo de complicaciones metabólicas
Circunferencia de cintura	>94 cm (H); >80 cm (M)	Incrementado
Circunferencia de cintura	>102 cm (H); >88 cm (M)	Sustancialmente incrementado
ICC	≥0.90 cm (H); ≥0.85 cm (M)	Sustancialmente incrementado

Fuente: OMS 2008

Sin embargo, las técnicas directas de estimación de grasa corporal son más adecuadas para el diagnóstico preciso de la obesidad. Entre ellas se encuentra la bioimpedancia eléctrica y la absorciometría dual de rayos X (DXA, *Dual X-ray Absorciometry*, por sus siglas en inglés) (Williams et al., 2006). Esta última técnica fue originalmente desarrollada para analizar el contenido óseo, pero ha demostrado ser una herramienta altamente sensible para la determinación de la composición corporal (Brodie, Moscrip & Hutcheon, 1998).

2.4. Clasificación de la obesidad de acuerdo con la composición corporal

Aunque las mediciones antropométricas de grasa corporal son cada vez más exactas, y que la definición de obesidad se basa en el exceso de grasa corporal, aun no existen puntos de corte para el porcentaje de grasa y la clasificación de obesidad (Gallagher et al., 2000).

En el año 2006, se describió por primera vez el término obesidad con peso normal (NWO, *Normal Weight Obesity*, por sus siglas en inglés), observándose la asociación entre el peso normal y un alto contenido de grasa con anomalías o alteraciones metabólicas. Los individuos con NWO se caracterizan por un peso normal (IMC 18-24.9 kg/m²) y un porcentaje de grasa corporal mayor a 30% (De Lorenzo, Martinoli, Vaia, & Di Renzo, 2006). Estos individuos se han relacionado con una serie de alteraciones metabólicas y se presume que es debido al elevado porcentaje de grasa corporal.

Así mismo y con riesgos similares a NWO, se han descrito a otros fenotipos de obesidad como: sujetos metabólicamente obesos con peso normal (MONW, *Metabolically Obese Normal Weight*, por sus siglas en inglés) e Individuos metabólicamente sanos obesos (MHO, *Metabolically Healthy Obese*, por sus siglas en inglés) (Karelis, Brochu, Rabasa-Lhoret, Garrel & Poehlman, 2004).

2.5. Tratamiento

Los tratamientos para la obesidad son diversos y corresponden al grado de IMC y complicaciones del paciente. Uno de los tratamientos tradicionales es la intervención dietética, en la que el individuo es sometido a distintos tipos de alimentación para reducir el peso corporal. Existen diversos planes de alimentación saludables y adecuados para la población general como: dietas hiperprotéicas, hipocalóricas, bajas en grasa, etc. La investigación en nutrición clínica ha demostrado que ningún patrón de alimentación es mejor que otro, pero

que cada paciente se apegue mejor a cierto tipo de alimentación (Walsh et al, 2013).

Además del tratamiento dietético, el aumento de la actividad física ha sido utilizada en la reducción de peso, debido a que puede aumentar el gasto energético (Wiklund, 2016). No obstante, algunos estudios indican que la actividad física por sí sola, solo induce una reducción del 2% al 3% del IMC, por ello debe ir a la par con la terapia nutricional (Garrow & Summerbell, 1995).

La farmacoterapia es parte del tratamiento para el control de peso, hay una gran variedad de agentes que se han probado en el tratamiento de la obesidad, actualmente solo la metformina y el orlistat están aprobados para su uso en la reducción de peso. Sin embargo, la farmacoterapia está indicada para personas que no pueden reducir el peso con modificación del estilo de vida. Los procedimientos quirúrgicos solo están indicados en pacientes con obesidad severa (Kaila & Raman, 2008). La tabla IV muestra el tipo de tratamiento adecuado para el manejo de la obesidad.

Tabla IV. Guía para la selección del tratamiento de la obesidad

Tratamiento	Categoría de índice de masa corporal kg/m ²				
	25-26.4	27-29.9	30-34.9	35-39.9	≥40
Dieta ejercicio y terapia conductual	+	+	+	+	+
Farmacoterapia	-	Con comorbilidades	+	+	+
Cirugía	-	-	-	Con comorbilidades	+

Modificado de Goodwin, 2002.

3. JUSTIFICACIÓN

La obesidad muestra cifras pandémicas, se estima que para el 2030 más de la mitad de la población tendrá obesidad. En México, la prevalencia de obesidad ha aumentado más de 10% en menos de 20 años, si esta aceleración continúa, en diez años más, las comorbilidades de la obesidad causarán una pérdida de más del 6% del producto interno bruto, es decir cientos de millones de dólares al año (OMENT, 2017).

Además del cargo económico, la obesidad es el principal factor de riesgo para enfermedades metabólicas severas como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer. Lo que hace necesario, la solución y disminución de las cifras de prevalencia. Sin embargo, la obesidad es una condición compleja altamente heredable y multifactorial, lo que hace más complejo el tratamiento.

Las modificaciones dietéticas personalizadas son las que tienen mayores probabilidades de éxito en la reducción de peso corporal. No obstante, las herramientas para ajustar una dieta al paciente son limitadas y se basan en entrevistas y medidas antropométricas. La nutrigenética ofrece una nueva forma de hacer dietas más personalizadas, con base en el genotipo del individuo. Sin embargo, los estudios de asociación genética, necesarios para desarrollar dichos planes de alimentación, se han realizado principalmente en poblaciones europeas y asiáticas; por lo que los datos de esta investigación básica no pueden ser extrapolados al mestizo mexicano, que tiene una arquitectura genética muy peculiar y distinta a la de estas poblaciones.

Debido a lo anterior, es necesario realizar estudios que indiquen cuales son los genes que pueden servir como biomarcadores de susceptibilidad y en el desarrollo de dietas personalizadas. Entre los genes candidato para la etiología de la obesidad, se han destacado aquellos que participan en procesos biológicos

que llevan a esta condición (apetito, saciedad, gasto energético, etc.). Dentro de la vía de saciedad, el gen *BDNF* ha sido uno de los principales implicados y su función ha sido esclarecida con modelos *in vivo* e *in vitro*. Sin embargo, los estudios de asociación genética han despertado incertidumbre por la discrepancia en resultados entre poblaciones

Los datos obtenidos al realizar la presente investigación nos brindaron información relevante, así como nuevos hallazgos en el campo de la nutrición y genética poblacional con el gen *BDNF* en el noreste del país, para determinar la posible asociación de polimorfismos en este gen con la composición corporal en las mujeres postmenopáusicas de esta región.

4. HIPÓTESIS

Los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* se asocian con fenotipos de obesidad en mujeres postmenopáusicas.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Evaluar la asociación de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* con características antropométricas relacionadas con obesidad, en diferentes fenotipos de obesidad en mujeres postmenopáusicas.

5.2. Objetivos específicos

- 1.- Identificar las características antropométricas y de composición corporal de un grupo de mujeres postmenopáusicas.
- 2.- Clasificar a la población de acuerdo con los fenotipos de composición corporal con base en el Índice de Masa Corporal.
- 3.- Identificar las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* en la población de estudio y en cada uno de los grupos divididos por la composición corporal.
- 4.- Determinar la asociación de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* con medidas antropométricas vinculadas con obesidad, en los fenotipos de obesidad de la población de estudio.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

Es un estudio descriptivo, transversal y correlacional; parte de una investigación previa realizada entre marzo del 2014 y julio 2015 (Escamilla-Méndez, 2016). Los sujetos de estudio fueron mujeres postmenopáusicas residentes del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León, México. El tipo de muestreo fue a conveniencia, por factibilidad. Las participantes fueron mujeres aparentemente sanas. Se excluyeron todas aquellas que cursaran algún tipo de patología o alteración biológica que interfiriera con las variables fenotípicas, como infecciones agudas al momento de la toma de muestras biológicas, enfermedades crónicas como síndrome de ovario poliquístico, hiperparatiroidismo, fibrosis quística, hipogonadismo, enfermedad hepática crónica, diagnóstico de osteopenia, enfermedades óseas o bien con menopausia prematura y falta de información en la captura de datos. Aquellas pacientes con prescripción médica para fármacos fueron eliminadas. Adicionalmente, se eliminaron de la base de datos todas las pacientes que no contaran con expediente completo, falta de material genético y aquellas que decidieron retirarse del estudio.

La parte experimental de esta investigación se llevó a cabo en dos centros de investigación. La primera parte de la investigación se desarrolló en el Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP) de la Facultad de Salud Pública y Nutrición (FaSPyN) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). La segunda parte de la investigación se llevó a cabo en el Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo, en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la UANL (número de registro 15-FaSPyN-SA-15. P.). Previo consentimiento informado de todas las participantes en concordancia con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Secretaría de Salud, 1998).

6.2. Estrategia General

Se utilizó una base de datos realizada previamente (Escamilla-Méndez 2016). Se contó con un total de 202 expedientes, de los cuales se seleccionaron aquellos que cumplieran con todos los criterios de inclusión. Además de tener los datos completos de composición corporal, antropometría y muestra de ADN disponible en el biobanco del laboratorio de genética y biología molecular. Para cumplir con los objetivos establecidos, se siguió la estrategia general que se muestra en la figura 4.

La genotipificación de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen de BDNF se llevó a cabo mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR), utilizando sondas TaqMan®. Para los análisis estadísticos se utilizaron softwares de bioinformática como Arlequin suite 3.5 (Excoffier, L. & Lischer, H.E. L., 2010) y PGDspider (Excoffier, L. & Lischer, H.E. L. 2010, 2012) para el procesamiento y obtención de datos.

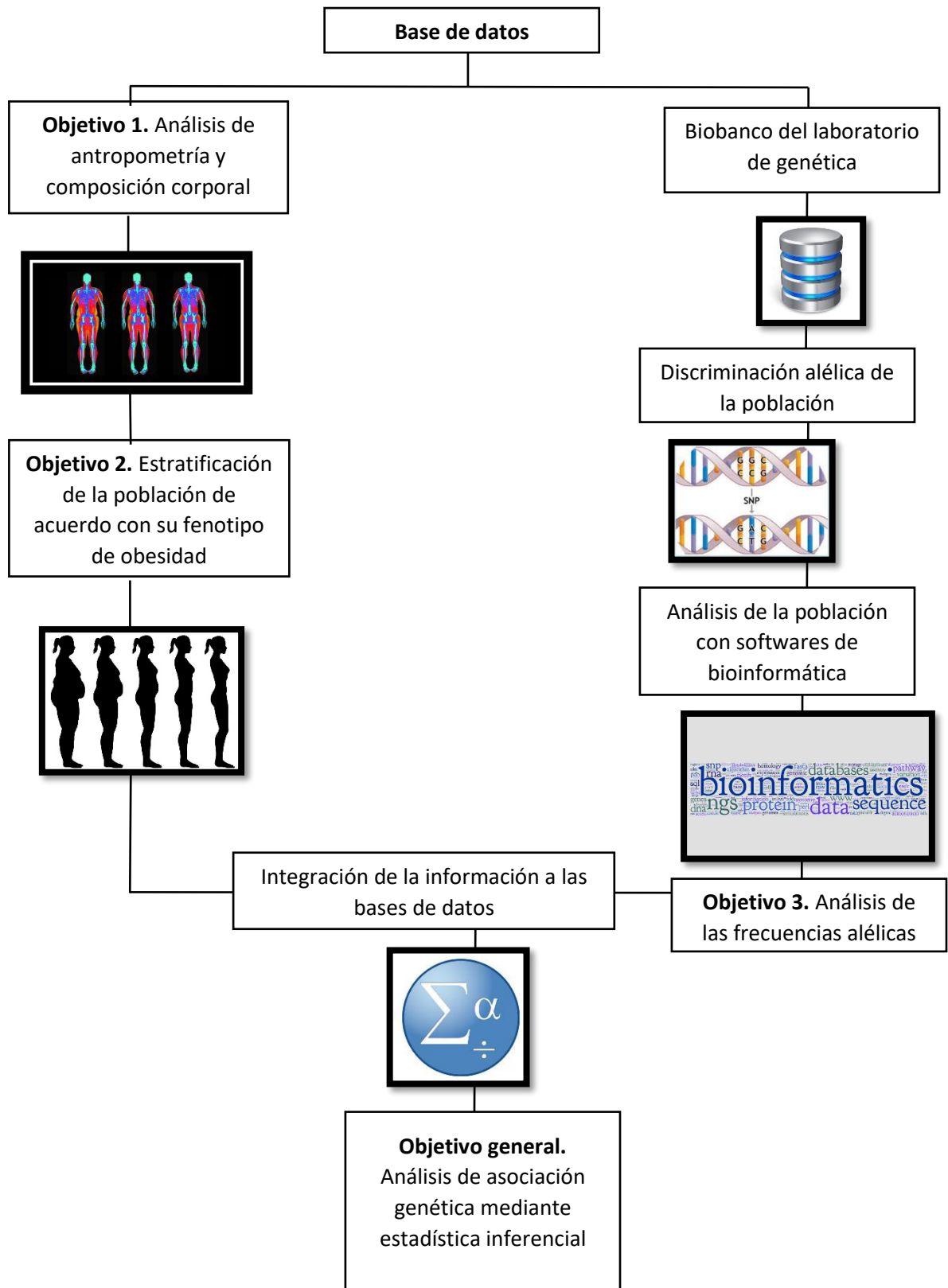


Figura 4. Estrategia general del trabajo

6.3. Obtención de la información

La selección de los individuos se realizó a partir de las bases de datos de proyectos previos. Se incluyeron mujeres con expediente completo de estudios de composición corporal, antropometría y ADN disponible del biobanco del laboratorio Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP).

6.4. Estudios y variables composición corporal

Las mediciones antropométricas y de composición corporal fueron realizadas previamente (Escamilla-Méndez, 2016). La metodología usada se describe a continuación.

6.5. Metodología para las mediciones antropométricas

La toma de talla en las pacientes fue realizada mediante el uso un estadiómetro de la marca SECA®, siguiendo protocolos estandarizados; se colocó a la paciente con los talones, glúteos, espalda y región occipital en contacto con el plano vertical del estadiómetro. Seguido de esto, se pidió que realizaran una respiración profunda al momento de realizar la medida para compensar el acortamiento de los discos intervertebrales, esto manteniendo la cabeza del paciente en plano de Frankfurt viendo hacia el frente. Los brazos permanecieron en descanso, relajados a los costados del cuerpo, posteriormente se tomó la escuadra y se emparejó al vertex (punto superior de la cabeza en el plano medio sagital). El registro de la talla se realizó tres veces para evitar errores y sesgos.

Las mediciones de peso se llevaron a cabo con el equipo Tanita® BC554. Se colocó el equipo en una superficie plana estable, una vez el equipo iniciado se esperó a marcar valores de cero kilogramos, seguido de esto se colocó a la participante en el centro de la superficie en posición estándar erecta de espaldas cuidando que su cuerpo no estuviera en contacto con nada para distribuir el peso

de manera equivalente en ambos pies, esto, cuidando que ambas extremidades superiores permanecieran en descanso sin ejercer algún tipo de presión.

El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo de las mediciones de peso, expresado en kilogramos, sobre la estatura en metros, dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura de la persona en metros (kg/m^2).

$$IMC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla(m)}^2}$$

La circunferencia de cintura se midió según los criterios establecidos por la OMS: con una cinta de acero flexible de 1.5 metros de largo calibrada en centímetros con graduación milimétrica marca Lufkin, se procedió a colocarla a la altura de la mitad de la axila, en el punto que se encuentra entre la parte inferior de la última costilla falsa flotante unida a la vértebra 11 y la parte más alta de la cadera en espiración.

La medición de la circunferencia de cadera se realizó con el mismo protocolo previamente mencionado con la cinta de acero flexible marca Lufkin, a nivel de los trocánteres mayores, que coinciden con la sínfisis pubiana.

El índice cintura-cadera (ICC) fue calculado dividiendo la circunferencia en cintura en centímetros, entre la circunferencia de cadera también en centímetros.

$$ICC = \frac{\text{Cintura (cm)}}{\text{Cadera (cm)}}$$

6.6. Identificación de los fenotipos de obesidad

Con los valores antropométricos identificados en cada una de las pacientes en la base de datos, se utilizó la talla en metros y el peso en kilogramos para la obtención del índice de masa corporal. Se procedió a clasificar a la población de acuerdo con su IMC con los criterios de la OMS: sujetos normales, con sobrepeso y obesidad (tabla V).

Tabla V. Fenotipos de acuerdo al Índice de Masa Corporal

Clasificación	Principales puntos de corte en IMC (kg/m ²)
Normal	18.50 - 24.99
Sobrepeso	25.00 - 29.99
Obesidad	≥30.00

IMC: Índice de masa corporal, Fuente: OMS, 2016

6.7. Metodología para la obtención de la composición corporal

La determinación de los valores de composición corporal se obtuvo de los expedientes de las participantes. La técnica utilizada para la obtención de estos valores fue la absorciometría dual de rayos X (DXA) por medio del densitómetro Lunar PRODIGY Advance, modelo 301264, General Electric. Las variables de composición corporal obtenidas fueron porcentaje de grasa total, tronco, androide y ginoide, kilogramos de masa grasa en tronco, kilogramos de masa grasa androide y ginoide, kilogramos de masa grasa y masa magra. Se les pidió a las participantes despojarse de todo tipo de objetos metálicos de su persona y portar ropa ligera ajustada y un ayuno de tres horas previas como mínimo previo a las mediciones por DXA. La medición capturada fue de cuerpo completo, en la cual la participante se encontraba recostada boca arriba en el plano medio de la mesa del equipo, en posición anatómica de cúbito supino, extremidades superiores extendidas a lo largo del cuerpo, palmas relajadas en la superficie de la mesa, piernas extendidas con los tobillos sujetos por cintas ajustables y la punta de los dedos apuntando hacia arriba. Al momento de la medición la paciente

permaneció inmóvil relajada con los ojos cerrados hasta que terminara de trabajar el equipo.

6.8. Determinaciones y variables genéticas

6.8.1. Extracción de sangre

El material genético se obtuvo del biobanco del laboratorio de genética y biología molecular del CINSP. Las respectivas muestras son procedentes de investigaciones previas y obtenidas a partir de 5 ml de sangre total periférica de las participantes. La sangre fue extraída por personal capacitado siguiendo los protocolos establecidos para realizar flebotomías.

6.8.2. Extracción de ADN genómico

Después de la flebotomía, las muestras de sangre fueron procesadas, la obtención del material genético se realizó a partir de células leucocitarias por el método de buffer de lisis TSNT (Sambrook & Russell, 2006). Para ochenta de las muestras se utilizó el Kit QIAamp DNA Blood Midi/Maxi (QIAGEN, USA).

El protocolo para extracción de ADN tiene sus principios fundamentados en una serie de pasos básicos, los cuales en orden son: la disrupción o lisis celular que consiste en la ruptura de la bicapa lipídica de las membranas celulares por medio de tratamientos con detergentes, agentes quelantes (secuestran cationes que estabilizan la membrana) y soluciones hipotónicas. La eliminación de proteínas e inactivación de nucleasas celulares como DNAsas, RNAsas, separación de los ácidos nucleicos de los restos celulares por precipitación con alcoholes, lavado para eliminar restos de reactivos y solventes y resuspensión del material genómico (Tan & Yiap, 2009). El método empleado es una modificación del propuesto en el manual “Gentra Puregen Handbook” (2014).

6.8.3. Cuantificación de los ácidos nucleicos

Para observar la calidad y la concentración de los ácidos nucleicos extraídos, se utilizó el equipo NanoDrop 2000 de Thermo Scientific®, siguiendo el protocolo establecido, brevemente se describe:

Tomar 1 µL de agua desionizada para limpiar el lente y bajar el brazo del equipo para su calibración. Posteriormente, limpiar ambas superficies ópticas con un paño kimwipes®. Elegir la constante adecuada para medición en este caso ácidos nucleicos. Depositar 1 µL de muestra de ácidos nucleicos en la superficie óptica inferior, cerrar el brazo y seleccionar la opción “medir” en el software. El equipo cuantificará de manera automática las concentraciones de ácidos nucleicos y las relaciones de pureza. Una vez terminada la medición revisar la salida espectral y verificar los valores de la relación 260/280, 260/230 y los nanogramos de producto genómico (Desjardins & Conklin, 2010).

6.8.4. Diluciones y concentraciones de los ácidos nucleicos

Una vez cuantificadas las muestras de ácidos nucleicos se analizó la cantidad de nanogramos por microlitro y el volumen en el que se encontraban para realizar las diluciones y llevarlas a un volumen de 5 nanogramos por microlitro. Se utilizó el software office Excel 2016 y la siguiente fórmula:

$$(Concentración\ 1)\ Volumen\ 1 = Concentración\ 2\ (Volumen\ 2)$$

6.8.5. Genotipificación de los SNPs

Se trabajó con dos SNPs para analizar la asociación con las variables de composición corporal (tabla VI). Se utilizó la técnica qPCR con el equipo QuantStudio 7 Flex™ y el software versión 1.3 (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.) para la obtención de las frecuencias alélicas y genotipos.

Tabla VI. Características generales de los polimorfismos analizados en *BDNF*

SNP	Alelo	Localización	Región genética
rs6265	G/A	11:27679916	Exón 2
rs7934165	A/G	11:27731983	Intrón 1-2

BDNF= Brain Derived Neurotrophic Factor, por sus siglas en inglés. Modificado de: Marti et al., 2008.

6.8.6. Técnica de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

Para la obtención de las frecuencias alélicas y genotípicas de las muestras de ADN se utilizó la técnica de qPCR. Para la discriminación alélica se utilizaron sondas Taqman®, con las cuales se detectó el cambio de base en cada uno de los alelos mediante los fluoróforos VIC® y FAM® en cada una de las muestras de ADN, como se muestra en la tabla VII.

Tabla VII. Sondas de hibridación para los polimorfismos del gen *BDNF*

rs	Alelos	Localización	Secuencia VIC/FAM
rs6265	G>A	11:27658369	CATCCAACAGCTCTTCTATCA[G/A]GTGTTGCAAAGTGTGAGCCAA
rs7934165	A>G	11:27710436	AGCTAGTATCCAGAGTTCTGA[A/G]TTGGTGCAAAGACACAAAGG

BDNF= Brain Derived Neurotrophic Factor, por sus siglas en inglés. Tomado de: TaqMan® Assays (Applied Biosystems®).

6.8.6.1 Principio de las sondas *Taqman*

Las sondas TaqMan® están constituidas por un fluoróforo unido covalentemente al extremo 5' de un oligonucleótido, y un anulador (quencher) que absorbe la fluorescencia en el extremo 3'. El quencher inhibe la fluorescencia del fluoróforo cuando es excitado por la fuente de luz del termociclador. Mientras que el fluoróforo y el quencher estén próximos, no habrá señal fluorescente. Las sondas TaqMan® están diseñadas para hibridar con una región específica de ADN que va a ser amplificada por un par de oligonucleótidos específicos. A medida que la Taq polimerasa sintetiza la cadena en sentido 3'-5', la actividad exonucleasa 5'-3' de esta misma enzima degrada la sonda TaqMan® ya hibridada al ADN (figura 5). La degradación de la sonda separa el fluoróforo del quencher, permitiendo así la emisión de fluorescencia. La fluorescencia detectada es directamente proporcional a la cantidad de fluoróforo liberado y, por lo tanto, a la cantidad de ADN de interés presente en el producto de PCR (Holland, Abramson, Watson & Gelfand, 1991).

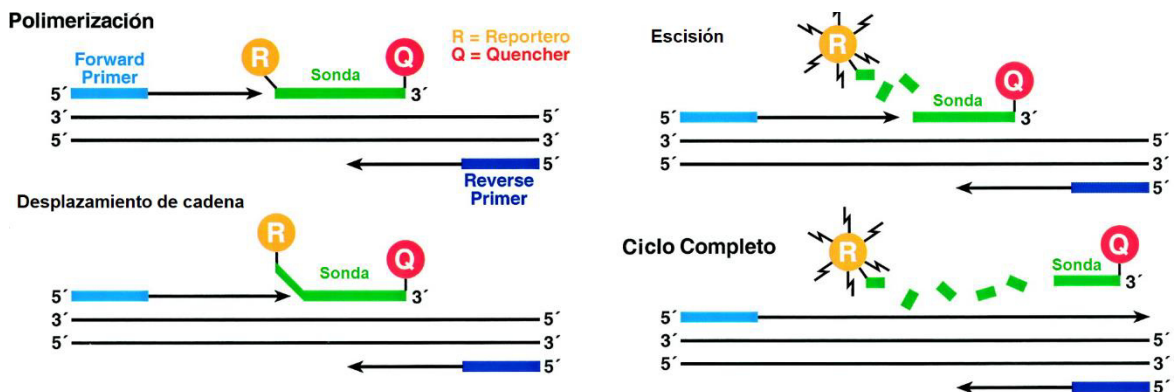


Figura 5. Principio de discriminación alélica por sondas de hibridación Taqman®.
Modificado de Thermofisher scientific, 2018.

6.8.7. Materiales, reactivos y manejo del equipo

Se hicieron cálculos para 105 reacciones por placa, como puede observarse en la tabla VIII.

Tabla VIII. Reactivos y concentraciones para la reacción en cadena de la polimerasa

Reactivos	Concentración	Volumen
Master mix	2x	4.75 µL
Sonda	40x	0.25 µL
ADN genómico	5 ng/µl	5 µL
Volumen final		10 µL

Antes de procesar las muestras en el termociclador, se procedió a preparar los reactivos y materiales como se muestra en la tabla IX. Se preparó un Mastermix (525 µL para 105 reacciones) y se dividió entre ocho que es el número de tubos eppendorf en tira colocando 65.62 µL en cada tubo. Seguido de esto se procedió a utilizar la pipeta multicanal y se tomaron 5 µL para dispensarlos en la placa de qPCR con 96 pocillos. Se colocó mastermix en las 12 filas de la placa, y se agregó 1 µL de producto genómico en cada uno de los pocillos, considerado 6 controles a lo largo de toda la placa. Una vez llena la placa se procedió a sellarla con una cubierta especial adhesiva para evitar contaminación.

Tabla IX. Materiales para la Reacción en Cadena de la Polimerasa

Materiales	
Paños (Kimwipes®)	PCR-Cooler (Eppendorf®)
Micropipeta Raine (0 - 10 µL)	Placas de 96 pocillos (Applied Biosystem®)
Micropipeta Raine (10 – 100 µL)	Puntillas para micropipeta (10 µL)
Pipeta multicanal eppendorf	Puntillas para micropipeta (100 µL)
Tubos eppendorf de 1.5 ml	Puntillas para pipeta multicanal
Tubos en tira eppendorf de 0.2mL	Vórtex
Espectrofotómetro NanoDrop 2000 UV-Vis Thermo Fisher scientific	Cubierta adhesiva para placas de qPCR
	MicroAmp optical adhesive film (Applied Biosystem®)
Microcentrífuga	Termociclador QuantStudio™

Se procedió a preparar la plantilla en el software Quantstudio versión 1.3. (AppliedBiosystems, Foster City, CA) con sistema operativo Windows, se configuraron las condiciones de temperatura, ciclos, SNP y reporteros VIC®/FAM® para correr el experimento (Tabla X).

Tabla X. Condiciones de temperatura de la reacción

Etapas	Número de ciclos	Tiempo	Temperatura (°C)
I	1	10 minutos	95
II	45	15 segundos	95
		60 segundos	60
III	1	30 segundos	60

°C= Grados Celsius

Una vez terminado el experimento se obtuvo la discriminación alélica de cada muestra de ADN por medio de fluorescencia (Figuras 6 y 7). Los datos fueron exportados a Excel para el análisis estadístico.

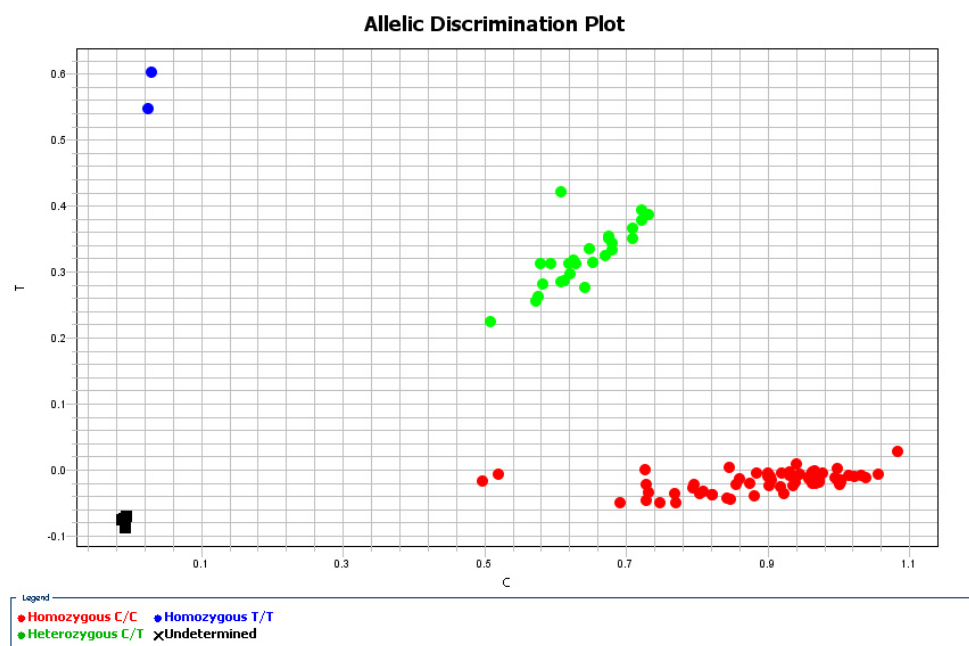


Figura 6. Dispersión de amplificación y discriminación alélica del SNP rs6265.
Los gráficos fueron generados a partir del software QuantStudio™ v1.3. Los genotipos homocigotos G/G = azules, los homocigotos recesivos A/A =rojo, heterocigotos G/A = verde

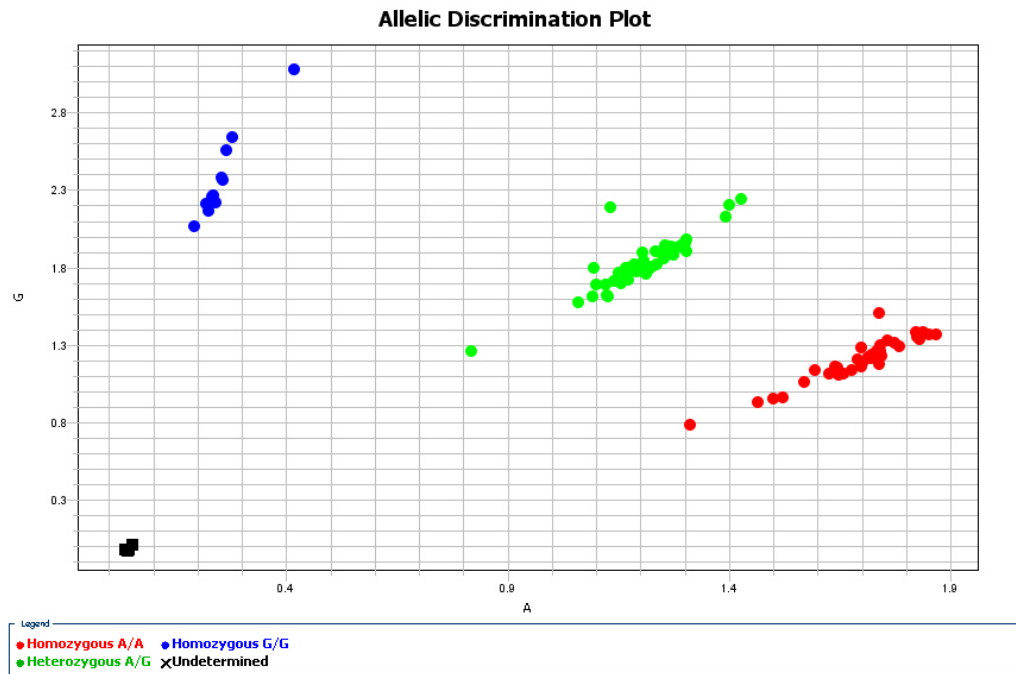


Figura 7. Dispersión de amplificación y discriminación alélica del SNP rs7934165.
 Los gráficos fueron generados a partir del software QuantStudio™ v1.3. Los genotipos homocigotos A/A = azules, los homocigotos G/G = rojo, heterocigotos A/G = verdes.

6.8.8. Frecuencias alélicas y genotípicas

Al término de la fase experimental, los datos fueron procesados en el programa Excel para la generación de una nueva base de datos con los genotipos de la población de estudio. Las variantes alélicas de BDNF están conformadas por dos alelos, uno de cada progenitor. El alelo de mayor frecuencia es denominado ancestral, mientras que el de menor frecuencia se denomina MAF (*Minor Allele Frequency*, por sus siglas en inglés). Para la obtención de los porcentajes y frecuencias alélicas y genotípicas de la población se procesaron los datos en Excel. Posteriormente, la información fue importada al procesador de texto lineal sublime para generar un archivo en formato de texto. Con apoyo del software PGDspider se cambió el formato del archivo para ser procesado en el software de genética poblacional Genepop 4.2 (Rousset, 2008), para la obtención de las frecuencias alélicas y genotípicas de los SNPs rs6265 y rs7934165.

6.8.9.- Equilibrio de Hardy Weinberg

Con la obtención de las frecuencias alélicas los datos fueron sometidos a la prueba estadística del equilibrio de Hardy Weinberg (HWE) para comparar la población contra una población hipotética y así observar que la población cumplía con este equilibrio. Para la obtención del HWE se procedió a elaborar un archivo en formato Excel con los genotipos codificado. Con programa de bioinformática PGDspider se convirtió el formato para su análisis posterior.

6.8.10.- Codificación de variables y modelos de herencia

Los genotipos almacenados en las bases de datos fueron codificados de acuerdo con la metodología de Iniesta, Guinó & Moreno (2005). Se obtuvieron los modelos de herencia aditivo, recesivo y dominante para observar el efecto que se presentaba en cada una de las variables. El modelo de herencia aditivo analiza las diferencias de manera individual entre cada genotipo con respecto a las variables dependientes asociadas a composición corporal, mientras que en los modelos recesivo o dominante se evalúa el efecto de cada alelo por separado.

6.8.11.- Análisis y pruebas estadísticas

Una vez completada la base de datos, se procedió a analizar los genotipos de rs6265 y rs7934165 en los tres modelos de herencia, con la finalidad de observar su asociación con variables de composición corporal. Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS versión 23. Se utilizó estadística descriptiva para la obtención de las características generales de la población (media, desviación estándar y frecuencia). Las asociaciones de modelos de herencia aditivo recesivo y dominante con variables dependientes de composición corporal se obtuvieron por medio de la prueba estadística de regresión lineal generalizada. Para disminuir errores y sesgos con los valores obtenidos, se utilizaron las variables de edad e índice de masa corporal como variables de ajuste en la prueba de modelos lineales en los tres modelos de herencia. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de probabilidad P menores a 0.05.

7. RESULTADOS

7.1.- Características antropométricas y de composición corporal del grupo de mujeres postmenopáusicas

El tamaño de muestra analizado fue de 182 pacientes con una edad promedio de 57 años. Las características generales de la población se muestran en la tabla XI.

Tabla XI. Características generales de la población estudiada

Variable	Media \pm DE	Rango
Edad (años)	56.99 \pm 6.94	43.20 - 79.84
Talla (m)	1.55 \pm 0.06	1.40 - 1.72
Peso (kg)	69.01 \pm 10.82	47.60 - 98.08
IMC (kg/m ²)	28.84 \pm 4.52	18.45 - 43.18
Circunferencia de cintura (cm)	96.05 \pm 10.88	71.30 - 132.45
Circunferencia de cadera (cm)	106.18 \pm 9.30	86.45 - 138.90
ICC	0.90 \pm 0.06	0.74 - 1.09
Masa grasa (kg)	30.90 \pm 7.95	13.05 - 50.44
Masa magra (kg)	36.80 \pm 4.21	27.82 - 50.60
CMO (kg)	2.28 \pm 0.36	1.25 - 3.12
MLG (kg)	38.51 \pm 4.32	29.35 - 52.67
Grasa corporal total (%)	42.95 \pm 5.27	24.41 - 55.56
Grasa corporal en tejido (%)	44.86 \pm 5.72	25.50 - 58.20
Grasa en tronco (%)	46.81 \pm 6.05	26.20 - 58.40
Grasa región androide (%)	51.77 \pm 6.14	28.10 - 63.40
Grasa región ginoide (%)	50.66 \pm 5.18	30.30 - 63.00

N=182; **IMC**= Índice de Masa Corporal; **ICC**= Índice Cintura Cadera, **CMO**= Contenido Mineral Óseo, **MLG**= Masa Libre de Grasa, DE= Desviación estándar.

7.2.- Clasificación de la población por fenotipos de obesidad

Al dividir a la población según IMC, se observó que las mujeres con un IMC normal (18.5-24.9 kg/m²) representaron un 19.78% de la población, mientras que el 41.20% tenía sobrepeso (25-29.9 kg/m²) y 39.01% de las muestras obesidad (≥ 30 kg/m²). Una vez estratificada la población, se procedió a realizar la prueba estadística de homogeneidad de varianzas para confirmar que se cumple con el supuesto de normalidad y con ello realizar las pruebas paramétricas para el análisis de resultados. Las variables generales y de composición corporal se sometieron a la prueba estadística ANOVA de un factor, se encontraron diferencias significativas ($P < 0.05$) como se muestra en la tabla XII. La talla presentó diferencias en el grupo normal comparando con sobrepeso y obesidad, la circunferencia de cadera y cintura presentaron diferencias significativas entre los tres grupos, todas las variables de composición corporal mostraron diferencias significativas entre los tres grupos de fenotipos de obesidad.

Tabla XII. Características generales en los grupos de estudio

	Peso Normal (n= 36)	Sobrepeso (n=75)	Obesidad (n= 71)
Edad (años)	55.11 \pm 5.81	57.32 \pm 6.75	57.69 \pm 7.55
Talla (m)	1.58 \pm 0.05	1.55 \pm 0.06	1.55 \pm 0.05
Peso (kg)	57.21 \pm 4.65	65.02 \pm 6.18*	79.22 \pm 7.64*
Circunferencia cintura (cm)	84.16 \pm 5.70	92.97 \pm 5.74*	105.47 \pm 9.12*
Circunferencia de cadera (cm)	96.36 \pm 4.71	102.62 \pm 5.24*	115.07 \pm 6.49*
ICC	0.87 \pm 0.05	0.90 \pm 0.06	0.91 \pm 0.07
Masa grasa (kg)	21.63 \pm 4.08	28.11 \pm 4.06*	38.54 \pm 5.15*
Masa magra (kg)	33.95 \pm 2.93	35.54 \pm 3.18*	39.58 \pm 4.15*
CMO (kg)	2.10 \pm 0.24	2.20 \pm 0.34	2.45 \pm 0.37*
MLG (kg)	35.59 \pm 3.12	37.23 \pm 3.41*	41.31 \pm 4.15*
Grasa corporal total (%)	36.82 \pm 5.24	41.98 \pm 3.20*	46.93 \pm 3.36*
Grasa corporal en tejido (%)	38.57 \pm 5.57	43.71 \pm 3.90*	49.24 \pm 3.54*
Grasa en tronco (%)	39.69 \pm 6.21	46.19 \pm 4.00*	51.07 \pm 3.82*
Grasa región androide (%)	45.21 \pm 7.25	51.48 \pm 4.42*	55.35 \pm 4.10*
Grasa región ginoide (%)	47.01 \pm 6.20	49.57 \pm 3.59*	53.61 \pm 4.53*

Los datos se muestran como medias y desviaciones estándar. N= 182, **ICC**= Índice cintura cadera, **CMO**= Contenido mineral óseo, **MLG**= Masa libre de grasa. Las diferencias significativas con el grupo normal ($p < 0.05$) se muestran con asteriscos.

7.3.- Frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* en el grupo de estudio

La tabla XIII muestra las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos analizados del gen *BDNF*. En ambos polimorfismos, la población de estudio estaba en equilibrio con respecto a la ecuación de Hardy-Weinberg ($P > 0.05$). En el rs6265 el alelo de menor frecuencia fue A (13.46%), mientras que el genotipo con menor porcentaje fue el homocigoto AA (1%). En rs7934165 el alelo de menor frecuencia fue G (37%) y el genotipo menos frecuente fue el homocigoto GG (15.38%).

Tabla XIII. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos del gen *BDNF*

SNPS	rs6265		rs7934165			
		n	%		n	%
Genotipo	GG	135	74.17	AA	75	41.21
	GA	45	24.72	AG	79	43.41
	AA	2	1.09	GG	28	15.38
Alelo	G	315	86.54	A	229	62.91
	A	49	13.46	G	135	37.09
P*		0.408			0.346	

*Equilibrio de Hardy-Weinberg $p > 0.05$

Las frecuencias alélicas y genotípicas de rs6265 y rs7934165 en los grupos separados según el IMC se sometieron a las pruebas estadísticas de χ^2 y prueba exacta de Fisher (Tabla XIV). No se observaron diferencias estadísticas en las proporciones de los alelos y genotipos en ambos SNPs en los grupos de sobrepeso y obesidad. En el rs6265, el alelo A presentó con menor porcentaje y frecuencia en los tres fenotipos de obesidad con respecto al otro alelo. Además, se puede observar que este alelo es menos frecuente en el grupo con obesidad seguido del grupo con sobrepeso (aunque no hay diferencia estadística). Comparando los grupos de sobrepeso y obesidad con el normal, el genotipo GA disminuye su porcentaje en los respectivos grupos. Para el SNP rs7934165, se presentó el alelo G como el MAF en los tres fenotipos. En los fenotipos normal, sobrepeso y obesidad el genotipo GG fue el de menor frecuencia, encontrando un mayor porcentaje de éste en el grupo sobrepeso seguido del grupo obesidad.

Tabla XIV. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos del gen *BDNF* en los grupos de estudio.

SNP	Genotipos y alelos	Peso Normal (n = 36)	Sobrepeso (n = 75)	Obesidad (n = 71)	P
rs6265, n (%)	GG	25 (69.44)	55 (73.33)	55 (77.46)	0.84
	GA	11 (30.55)	19 (25.33)	15 (21.12)	
	AA	0 (0)	1 (1.33)	1 (1.40)	
	G	61 (84.72)	129 (86)	125 (88.03)	0.77
	A	11 (15.28)	21 (14)	17 (11.97)	
rs7934165, n (%)	AA	13 (36.11)	31 (41.33)	31 (43.66)	0.74
	AG	18 (50)	32 (42.66)	29 (40.84)	
	GG	5 (13.88)	12 (16)	11 (15.49)	
	A	44 (61.11)	94 (62.67)	91 (64.08)	0.90
	G	28 (38.89)	56 (37.33)	51 (35.92)	

7.4.- Determinación de la asociación de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* con los fenotipos de obesidad del grupo de estudio

Los análisis de asociación de los SNPs del gen *BDNF* con variables antropométricas y de composición corporal se realizaron con la prueba estadística de modelos lineales generalizados, bajo los modelos de herencia aditivo, recesivo y dominante. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el ajuste de las variables edad e IMC para estandarizar a la población con los valores ya mencionados, esto con la finalidad de obtener resultados más precisos. Los resultados se muestran en las tablas XV y XVI. Al evaluar la asociación del rs6265 con las variables de estudio, se observó una asociación con circunferencia de cadera (Tabla XV), mientras que con los otros modelos de herencia no hubo asociaciones significativas.

Por otro lado, con el análisis del SNP rs7934165 se encontraron tendencias ($p > 0.05 - < 0.1$) en el modelo de herencia recesivo con masa grasa en kg, porcentaje de grasa corporal por región, tejido y androide (Tabla XVI).

Tabla XV. Regresión lineal del polimorfismo rs6265 del gen *BDNF* con variables antropométricas

Variables	GG (n= 135)	GA (n= 45)	AA (n= 2)	β (95% IC)	P ^a	Modelo
Peso (kg)	70.56 ± 11.27	68.07 ± 10.72	75.95 ± 17.25	-0.54 (-2.12 - 1.03)	0.50	Aditivo
				0.12 (-6.99 7.23)	0.97	Recesivo
				-0.63 (-2.32 1.06)	0.47	Dominante
Cintura (cm)	96.02 ± 10.16	95.40 ± 11.88	104.55 ± 23.61	0.67 (-0.98 2.34)	0.42	Aditivo
				1.81 (-5.65 9.27)	0.63	Recesivo
				0.67 (-1.11 2.45)	0.46	Dominante
Cadera (cm)	106.52 ± 9.44	105.09 ± 8.89	104.60 ± 8.69	-0.72 (-2.21 0.77)	0.34	Aditivo
				-6.83 (-13.44 -0.21)	0.04	Recesivo
				-0.43 (-2.03 1.16)	0.59	Dominante
ICC	0.89 ± 0.09	0.90 ± 0.06	0.99 ± 0.14	0.01 (-0.01 0.04)	0.26	Aditivo
				0.07 (-0.04 0.20)	0.20	Recesivo
				0.01 (-0.02 0.04)	0.37	Dominante
Masa grasa (kg)	31.34 ± 8.00	29.49 ± 7.81	34.90 ± 12.13	-0.47 (-1.58 0.64)	0.41	Aditivo
				-0.27 (-5.26 4.71)	0.91	Recesivo
				-0.52 (-1.71 .67)	0.39	Dominante
Masa magra (kg)	36.90 ± 4.26	36.37 ± 4.15	38.63 ± 5.03	-0.02 (-1.04 0.99)	0.97	Aditivo
				0.28 (-4.28 4.86)	0.90	Recesivo
				-0.04 (-1.04 1.13)	0.94	Dominante
CMO (kg)	2.31 ± 0.37	2.21 ± 0.30	2.41 ± 0.08	-0.03 (-0.12 - 0.06)	0.55	Aditivo
				0.10 (-0.33 0.54)	0.63	Recesivo
				-0.04 (-0.14 0.06)	0.45	Dominante

P^a= Valor de *P*, ajustado por edad e IMC, IC= intervalo de confianza, β = Beta. ICC= Índice Cintura Cadera, CMO= Contenido Mineral Óseo

Tabla XV. Regresión lineal del polimorfismo rs6265 del gen *BDNF* con variables antropométricas (continuación)

Variables	GG (n= 135)	GA (n= 45)	AA (n= 2)	β (95% IC)	P^a	Modelo
MLG (kg)	38.64 ± 4.44	37.99 ± 4.12	39.87 ± 4.09	-0.12 (-1.17 - 0.92)	0.81	Aditivo
				-0.11 (-4.83 4.59)	0.96	Recesivo
				-0.14 (-1.26 0.98)	0.81	Dominante
Grasa corporal (%)	43.17 ± 5.28	42.06 ± 5.36	44.01 ± 4.55	-0.47 (-1.58 - 0.65)	0.41	Aditivo
				-1.33 (-6.33 3.67)	0.60	Recesivo
				-0.46 (-1.65 0.74)	0.45	Dominante
Grasa en tejido (%)	45.10 ± 5.82	44.12 ± 5.64	46.80 ± 5.51	-0.25 (-1.50 - 1.00)	0.70	Aditivo
				-0.58 (-6.20 5.03)	0.84	Recesivo
				-0.25 (-1.59 1.09)	0.71	Dominante
Grasa en tronco (%)	47.25 ± 5.99	45.49 ± 6.31	50.15 ± 7.00	-0.73 (-2.07 - 0.60)	0.28	Aditivo
				0.78 (-5.24 6.81)	0.80	Recesivo
				-0.89 (-2.32 0.55)	0.23	Dominante
Grasa androide (%)	52.09 ± 5.97	50.51 ± 6.63	56.25 ± 9.40	-0.61 (-2.13 - 0.90)	0.43	Aditivo
				2.21 (-4.59 9.02)	0.52	Recesivo
				-0.83 (-2.45 0.79)	0.32	Dominante
Grasa ginoide (%)	50.76 ± 5.32	50.54 ± 5.14	49.55 ± 1.20	0.02 (-1.37 - 1.41)	0.98	Aditivo
				-2.73 (-8.96 3.50)	0.39	Recesivo
				0.18 (-1.31 1.67)	0.82	Dominante

P^a= Valor de *P*, ajustado por edad e IMC, IC= intervalo de confianza, β= Beta.

Tabla XVI. Regresión lineal del polimorfismo rs7934165 del gen *BDNF* con variables antropométricas

Variables	AA (n= 75)	AG (n= 79)	GG (n= 28)	β (95% IC)	P ^a	Modelo
Peso (kg)	70.78 ± 11.31	68.75 ± 10.65	71.52 ± 12.04	-0.05 (-1.10 1.00)	0.93	Aditivo
				0.60 (-1.45 2.65)	0.57	Recesivo
				-0.42 (-1.93 1.08)	0.58	Dominante
Circunferencia de cintura (cm)	96.14 ± 10.35	94.91 ± 10.53	98.38 ± 12.11	0.23 (-0.86 - 1.33)	0.68	Aditivo
				1.24 (-0.91 3.39)	0.26	Recesivo
				-0.18 (-1.76 1.40)	0.82	Dominante
Circunferencia de cadera (cm)	106.35 ± 9.11	105.67 ± 9.34	106.86 ± 9.76	-0.13 (-1.11 - 0.86)	0.80	Aditivo
				-0.32 (-2.25 1.61)	0.75	Recesivo
				-0.09 (-1.51 1.33)	0.90	Dominante
ICC	0.90 ± 0.06	0.88 ± 0.11	0.92 ± 0.06	0.001 (-0.01 - 0.01)	0.93	Aditivo
				0.02 (-0.02 0.05)	0.27	Recesivo
				-0.009 (-0.03 - 0.02)	0.49	Dominante
Masa grasa (kg)	31.16 ± 7.73	29.98 ± 7.83	32.81 ± 8.95	0.35 (-0.38 - 1.07)	0.36	Aditivo
				1.38 (-0.04 2.81)	0.06	Recesivo
				-0.03 (-1.08 1.03)	0.96	Dominante
Masa magra (kg)	37.11 ± 4.61	36.63 ± 4.08	36.36 ± 3.64	-0.43 (-1.09 - 0.24)	0.21	Aditivo
				-0.84 (-2.15 0.47)	0.21	Recesivo
				-0.43 (-1.39 0.53)	0.38	Dominante
CMO (kg)	2.30 ± 0.37	2.26 ± 0.35	2.34 ± 0.35	0.03 (-0.03 - 0.09)	0.36	Aditivo
				0.08 (-0.05 0.20)	0.21	Recesivo
				0.02 (-0.07 0.11)	0.69	Dominante

P^a= Valor de *P*, ajustado por edad e IMC, IC= intervalo de confianza, β= Beta.

Tabla XVI. Regresión lineal del polimorfismo rs7934165 del gen *BDNF* con variables antropométricas (continuación)

Variables	AA (n= 75)	AG (n= 79)	GG (n= 28)	β (95% IC)	P ^a	Modelo
MLG (Kg)	38.84 ± 4.80	38.31 ± 4.15	38.06 ± 3.62	-0.42 (-1.11 - 0.26)	0.23	Aditivo
				-0.82 (-2.17 .54)	0.24	Recesivo
				-0.43 (-1.43 0.56)	0.39	Dominante
				0.34 (-0.39 - 1.07)	0.36	Aditivo
Grasa corporal (%)	43.00 ± 5.00	42.25 ± 5.58	44.40 ± 5.06	1.28 (-0.15 2.72)	0.08	Recesivo
				0.01 (-1.05 1.08)	0.98	Dominante
				0.35 (-0.48 - 1.17)	0.41	Aditivo
				1.53 (-0.08 3.13)	0.06	Recesivo
Grasa en tejido (%)	45.07 ± 5.39	44.06 ± 6.19	46.59 ± 5.26	-0.11 (-1.29 1.08)	0.86	Dominante
				0.35 (-0.53 - 1.24)	0.43	Aditivo
				1.46 (-0.27 3.18)	0.10	Recesivo
				-0.05 (-1.32 1.22)	0.94	Dominante
Grasa en tronco (%)	47.04 ± 5.69	46.06 ± 6.70	48.49 ± 5.22	0.57 (-0.43 - 1.57)	0.27	Aditivo
				1.84 (-0.11 3.79)	0.06	Recesivo
				0.19 (-1.25 1.63)	0.80	Dominante
				0.37 (-0.55 - 1.29)	0.43	Aditivo
Grasa androide (%)	51.73 ± 5.76	51.03 ± 6.84	53.73 ± 5.04	1.17 (-0.62 2.97)	0.20	Recesivo
				0.13 (-1.19 1.45)	0.85	Dominante
Grasa ginoide (%)	50.79 ± 4.72	50.16 ± 5.48	51.93 ± 5.77			

P^a= Valor de *P*, ajustado por edad e IMC, IC= intervalo de confianza, β = Beta.

En la tabla XVII y XVIII se muestran los análisis de asociación de los SNPs y las variables de estudio con antropometría y composición corporal ajustando por edad e IMC en los grupos divididos por IMC. En el rs6265, debido a que la muestra del genotipo AA era mínima, se optó por comparar GG vs GA+AA, ya que en el grupo con IMC normal no se encontraron individuos con este genotipo, y en sobrepeso y obesidad se encontró un solo individuo por grupo. Por su parte, con el rs7934165 se utilizó el modelo de herencia aditivo.

Con el rs6265, el grupo con peso normal presentó asociaciones estadísticamente significativas con las variables peso, circunferencia de cadera, contenido mineral óseo y una tendencia en masa grasa en kilogramos (tabla XVII). Las mujeres con sobrepeso solo mostraron una tendencia en el porcentaje de grasa ginoide. No se observaron asociaciones significativas en el grupo con obesidad.

Por último, con el rs7934165 se mostraron asociaciones significativas en los grupos sobrepeso y obesidad (Tabla XVIII). Las tendencias en el grupo con sobrepeso fueron con el peso y en el grupo con obesidad con el porcentaje de grasa por región, tejido y androide. En participantes con sobrepeso se encontró un valor significativo en circunferencia de cadera, mientras que en el grupo con obesidad se mostraron valores significativos en masa grasa y porcentaje de grasa ginoide.

Tabla XVII. Regresión lineal del polimorfismo rs6265 con variables antropométricas en los grupos de estudio por el modelo dominante

Variables	Fenotipo											
	Normal				Sobrepeso				Obesidad			
	GG (n=25)	GA + AA (n=11)	β (IC)	P ^a	GG (n=55)	GA + AA (n=20)	β (IC)	P ^a	GG (n= 55)	GA + AA (n=16)	β (IC)	P ^a
Peso (kg)	56.86 ± 3.74	59.54 ± 5.49	2.71 (0.18 - 5.24)	0.04	66.71 ± 6.48	63.58 ± 5.16	-1.14 (-3.58 - 1.31)	0.36	80.70 ± 7.85	80.04 ± 8.23	-0.52 (-3.32 - 2.29)	0.72
Cintura (cm)	84.35 ± 5.70	84.00 ± 6.22	1.053 (-1.86 - 3.96)	0.48	93.01 ± 5.90	92.81 ± 5.42	-0.73 (-3.35 - 1.89)	0.59	104.38 ± 8.06	107.07 ± 11.01	2.25 (-.60 - 5.11)	0.12
Cadera (cm)	95.33 ± 4.19	98.79 ± 5.32	3.23 (0.81 - 5.65)	0.01	103.35 ± 5.48	100.38 ± 3.72	-1.72 (-3.90 - 0.45)	0.12	114.82 ± 6.81	115.69 ± 5.37	-0.78 (-3.43 - 1.88)	0.57
ICC	0.89 ± 0.06	0.85 ± 0.03	-0.02 (-0.05 - 0.01)	0.22	0.90 ± 0.06	0.92 ± 0.05	0.01 (-.02 - 0.04)	0.64	0.90 ± 0.13	0.92 ± 0.08	0.04 (-.02 - 0.10)	0.20
Masa grasa (Kg)	21.10 ± 3.67	22.79 ± 4.86	1.64 (-0.26 - 3.53)	0.09	28.76 ± 4.23	26.39 ± 3.14	-1.12 (-2.71 - 0.46)	0.16	38.61 ± 5.18	38.34 ± 5.49	-0.13 (-2.12 - 1.86)	0.90
Masa magra (Kg)	33.71 ± 3.08	34.50 ± 2.68	1.02 (-1.04 - 3.09)	0.33	35.69 ± 3.34	35.14 ± 2.84	0.05 (-1.41 - 1.50)	0.95	39.59 ± 4.05	39.312 ± 4.96	-0.32 (-2.14 - 1.50)	0.73
CMO (kg)	2.04 ± 0.24	2.25 ± 0.18	0.17 (0.02 - 0.31)	0.03	2.26 ± 0.36	2.05 ± 0.30	-0.06 (-0.22 - 0.09)	0.44	2.50 ± 0.36	2.39 ± 0.30	-0.06 (-.23 - 0.11)	0.52
MLG (Kg)	35.27 ± 3.25	36.30 ± 2.85	1.15 (-1.03 - 3.34)	0.30	37.42 ± 3.60	36.72 ± 2.94	0.027 (-1.53 - 1.58)	0.97	41.41 ± 4.11	40.86 ± 4.84	-0.63 (-2.45 - 1.18)	0.49
Grasa corporal (%)	36.53 ± 5.19	37.47 ± 5.56	0.86 (-1.85 - 3.57)	0.54	42.40 ± 3.40	40.90 ± 2.39	-0.91 (-2.36 - 0.54)	0.22	46.97 ± 3.25	46.92 ± 4.16	-0.11 (-1.76 - 1.53)	0.89
Grasa en tejido (%)	38.18 ± 5.55	39.44 ± 5.81	0.95 (-1.98 - 3.89)	0.53	44.08 ± 4.23	42.73 ± 2.82	-0.77 (-2.63 - 1.08)	0.41	49.28 ± 3.48	49.33 ± 4.13	0.14 (-1.60 - 1.87)	0.88
Grasa en tronco (%)	39.63 ± 5.65	39.84 ± 7.60	0.17 (-3.13 - 3.48)	0.92	46.67 ± 4.24	44.91 ± 3.10	-0.85 (-2.69 - 1.00)	0.37	51.31 ± 3.65	50.40 ± 4.49	-0.28 (-2.13 - 1.56)	0.76
Grasa androide (%)	45.17 ± 6.69	45.31 ± 8.74	0.39 (-4.01 - 4.79)	0.86	51.94 ± 4.57	50.28 ± 3.96	-0.98 (-3.07 - 1.12)	0.36	55.39 ± 3.85	54.63 ± 4.90	0.10 (-1.89 - 2.09)	0.92
Grasa ginoide (%)	46.10 ± 6.57	49.01 ± 5.02	2.15 (-1.39 - 5.69)	0.23	50.13 ± 3.68	48.02 ± 3.03	-1.61 (-3.29 - 0.08)	0.06	53.53 ± 4.44	54.85 ± 4.81	0.80 (-1.49 - 3.09)	0.49

P^a= valor de P ajustado por edad e IMC, IC= intervalo de confianza, β= Beta, MLG= Masa Libre de Grasa, CMO = Contenido Mineral Óseo, ICC = Índice Cintura Cadera.

Tabla XVIII. Regresión lineal del polimorfismo rs7934165 con variables antropométricas en los grupos de estudio, modelo aditivo

Variables	Fenotipo														
	Normal					Sobrepeso					Obesidad				
	AA (n= 13)	AG (n= 18)	GG (n= 5)	β(IC)	P ^a	AA (n= 31)	AG (n= 32)	GG (n= 12)	β(IC)	P ^a	AA (n=31)	AG (n= 29)	GG (n= 11)	β(IC)	P ^a
Peso (kg)	57.58 ± 3.63	57.38 ± 5.19	59.08 ± 4.80	0.45 (-1.34 - 2.24)	0.62	67.15 ± 7.47	65.00 ± 5.62	63.90 ± 3.52	-1.475(-3.05 - 0.10)	0.07	80.07 ± 9.17	79.78 ± 6.42	84.53 ± 7.11	1.05 (-0.75 - 2.84)	0.25
Cintura (cm)	83.47 ± 4.71	83.71 ± 6.40	88.05 ± 5.61	1.07 (-0.86 - 3.00)	0.28	93.67 ± 6.00	92.31 ± 5.72	92.37 ± 5.23	-1.32 (-3.02 - 0.36)	0.12	104.47 ± 8.62	104.27 ± 8.25	109.65 ± 10.82	1.28 (-0.59 - 3.14)	0.18
Cadera (cm)	95.33 ± 3.96	96.89 ± 5.69	97.59 ± 3.30	1.29 (-0.43 - 3.00)	0.14	104.06 ± 5.34	101.56 ± 5.26	101.03 ± 3.93	-1.74 (-3.13 - -0.35)	0.01	113.74 ± 7.59	115.21 ± 5.42	117.46 ± 5.35	1.43 (-0.27 - 3.13)	0.10
ICC	0.88 ± 0.04	0.86 ± 0.05	0.90 ± 0.07	0.000 (-0.02 - 0.02)	0.98	0.90 ± 0.06	0.91 ± 0.06	0.91 ± 0.05	0.002 (-0.02 - 0.02)	0.83	0.92 ± 0.07	0.88 ± 0.17	0.93 ± 0.08	-0.01 (-0.05 - 0.03)	0.76
Masa grasa (Kg)	21.60 ± 3.49	21.19 ± 4.85	23.24 ± 2.68	0.42 (-0.88 - 1.73)	0.53	28.86 ± 4.66	27.49 ± 3.68	27.81 ± 3.27	-0.80 (-1.83 - 0.23)	0.13	37.90 ± 5.48	37.82 ± 4.58	42.62 ± 4.53	-0.15 (-0.27 - -0.04)	0.01
Masa magra (Kg)	33.95 ± 3.34	34.00 ± 3.01	33.81 ± 1.93	-0.07 (-1.47 - 1.33)	0.92	36.00 ± 3.65	35.40 ± 3.21	34.71 ± 1.28	-0.68 (-1.61 - 0.26)	0.16	39.73 ± 4.75	39.49 ± 3.82	39.33 ± 4.04	-0.48 (-1.64 - 0.69)	0.43
CMO (kg)	2.03 ± 0.25	2.19 ± 0.21	2.03 ± 0.28	0.06 (-0.04 - 0.16)	0.26	2.28 ± 0.38	2.11 ± 0.33	2.27 ± 0.28	-0.01 (-0.12 - 0.09)	0.80	2.44 ± 0.35	2.48 ± 0.35	2.58 ± 0.33	0.06 (-0.05 - 0.17)	0.26
Masa libre de grasa (Kg)	35.50 ± 3.57	35.73 ± 3.15	35.36 ± 2.17	0.02 (-1.47 - 1.50)	0.98	37.74 ± 3.99	37.03 ± 3.37	36.46 ± 1.14	-0.66 (-1.66 - 0.35)	0.20	41.51 ± 4.79	41.19 ± 3.83	41.06 ± 3.93	-0.54 (-1.70 - 0.63)	0.37
Grasa corporal (%)	37.01 ± 5.22	36.13 ± 36.13	38.70 ± 1.57	0.30 (-1.51 - 2.10)	0.75	42.22 ± 3.39	41.67 ± 3.25	42.21 ± 2.76	-0.18 (-1.14 - 0.78)	0.72	46.54 ± 3.18	46.46 ± 3.40	49.40 ± 3.25	1.01 (-0.02 - 2.04)	0.06
Grasa en tejido (%)	38.47 ± 5.66	38.05 ± 6.31	40.62 ± 1.60	0.67 (-1.30 - 2.63)	0.51	44.33 ± 3.60	42.84 ± 4.43	44.38 ± 2.98	-0.30 (-1.51 - 0.92)	0.63	48.83 ± 3.41	48.88 ± 3.58	51.72 ± 3.34	1.09 (-0.01 - 2.18)	0.05
Grasa en tronco (%)	39.51 ± 5.66	39 ± 7.38	42.52 ± 1.41	0.81 (-1.38 - 3.01)	0.47	46.81 ± 3.92	45.39 ± 4.21	46.69 ± 3.62	-0.29 (-1.50 - 0.92)	0.64	50.67 ± 3.60	50.90 ± 4.05	53.17 ± 3.53	0.96 (-0.21 - 2.13)	0.11
Grasa androide (%)	44.42 ± 6.73	44.62 ± 8.39	49.28 ± 2.59	1.61 (-1.28 - 4.51)	0.28	52.12 ± 4.19	50.83 ± 4.87	51.52 ± 3.91	-0.43 (-1.80 - 0.94)	0.54	54.61 ± 3.68	54.99 ± 4.51	58.16 ± 3.44	1.25 (0.00 - 2.49)	0.05
Grasa ginoide (%)	47.35 ± 5.82	46.52 ± 6.72	47.80 ± 6.50	0.15 (-2.26 - 2.56)	0.90	50.30 ± 3.52	49.01 ± 3.74	49.15 ± 3.38	-0.75 (-1.86 - 0.37)	0.19	52.87 ± 4.39	53.51 ± 4.43	56.83 ± 4.03	1.89 (0.48 - 3.30)	0.01

P^a= valor de *P* ajustado por edad e IMC, IC= intervalo de confianza, β= Beta, MLG= Masa Libre de Grasa, CMO = Contenido Mineral Óseo, ICC = Índice Cintura Cadera.

8.- DISCUSIÓN

La obesidad es uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Este padecimiento es de origen multifactorial e involucra al ambiente, el estilo de vida y factores genéticos. Se han descrito más de 127 genes asociados a esta patología; entre éstos se encuentran *FTO*, *MC4R* y *BDNF* (Goodarzi, 2018).

El gen *BDNF* codifica para una proteína que participa en la regulación de mecanismos relacionados con el gasto energético y control de saciedad (Lapchak & Hefti, 1992). En modelos animales, se ha demostrado que la ausencia de *BDNF* promueve un incremento en la ingesta calórica y cambios en la composición corporal (Pelleymounter, Cullen & Wellman, 1995). Diversos polimorfismos en el gen *BDNF* se han relacionado con la obesidad y el IMC, en poblaciones europeas, americanas y asiáticas (Friedel et al., 2005; Beckers et al., 2008; Hotta et al., 2009; Timpano, et al., 2011; Ma et al., 2012; Sustar et al., 2016). Sin embargo, los resultados son discrepantes, ya que, en estudios realizados en Islandia, Grecia y Croacia, no se ha observado alguna relación de polimorfismos en este gen, con la obesidad, el sobrepeso o el IMC (Rouskas et al., 2011; Skledar et al., 2012; Thorleifsson et al., 2008).

En México hay pocos estudios de asociación genética con los polimorfismos del gen *BDNF*, específicamente el SNP rs6265 que ha sido solo estudiado en mestizos mexicanos del centro de México y sin analizar específicamente a mujeres postmenopáusicas (León-Mimila et al., 2013; Morales Marín., et al., 2016). Para el SNP rs7934165, actualmente no existen reportes de estudios de asociación genética con las variables de composición corporal en población mexicana. Hasta el momento se desconoce si los genes participan modificando las variables de composición corporal en los diferentes fenotipos de obesidad. Por esto, el objetivo general de esta investigación fue analizar la asociación entre los polimorfismos de *BDNF* y las variables antropométricas y de

composición corporal en mujeres postmenopáusicas del noreste de México clasificadas acorde a su IMC.

Para cumplir el primer objetivo específico, se identificaron las características antropométricas y de composición corporal de nuestro grupo de estudio; para ello, se analizó una base de datos con 182 registros de mujeres postmenopáusicas. Los valores de las variables antropométricas y de composición corporal resultantes fueron comparados con otras poblaciones (Tabla XIX). Estos datos fueron similares a lo reportado para mujeres postmenopáusicas de Nuevo León y del centro del país (Carranza-Lira, Azpilcueta y Rosales Ortiz, 2016; Fernández Muñoz et al., 2014). Solamente difieren de los reportados por Macías y colaboradores (2014) que analizaron a un grupo de mujeres del centro del país con diferencias marcadas en el peso, el IMC, la circunferencia de cintura, la circunferencia de cadera y la masa grasa. Las diferencias pueden ser explicadas por la diferencia en la media de la edad de nuestro estudio (57 años) y el suyo (41 años). No obstante, el porcentaje de grasa corporal y el ICC fueron similares en ambos estudios; sugiriendo que, a pesar de las diferencias antropométricas evidentes, la proporción de grasa corporal no se ve afectada con la edad o la localización geográfica y las diferencias que esta implica (St-Onge and Gallagher, 2010). También se hicieron comparaciones de medidas antropométricas reportadas en cohortes de Estados Unidos de Norte América (Puertorriqueñas en Boston y Euro-descendientes de Nueva York). En el grupo de mujeres Puerto Rico (~57 años de edad), se observaron valores mayores a los encontrados en nuestro estudio de peso, IMC, circunferencia de cintura y circunferencia de cadera (Ma et al., 2012). En la población de mujeres postmenopáusicas de Norteamérica (~66 años de edad), presentaron valores menores de IMC y de porcentaje de grasa corporal (Banack et al., 2017). Estas diferencias, sugieren que la población latinoamericana (mexicanas y puertorriqueñas), tiene mayor porcentaje de grasa que la euro-descendiente; estas diferencias pueden ser explicadas por múltiples factores como: la etnia, factores genéticos y el estilo de vida de los tres grupos.

Tabla XIX. Características generales y de composición corporal en mujeres de distintas poblaciones

Variables	Nuestro estudio	(Carranza-Lira y Rosales Ortiz, 2016)	(Fernández Muñoz et al., 2014)	(Macias et al., 2014)	(Ma et al., 2012)	(Banack, Wactawski-Wende, Hovey & Stokes, 2017)
Grupo de estudio	postmenopáusicas (40 a 80 años)	postmenopáusicas (39 a 86)	postmenopáusicas (50 a 65 años)	20 a 65 años	45 a 75 años	53 a 85 años
N	182	62	34	3646	945	1329
Población	Mexicana (Nuevo León)	Mexicana (Nuevo León)	Mexicana (Cd de México)	Mexicana (Centro)	Puertorriqueña (Boston, USA)	Euro-descendiente (NY, USA)
Edad (años)	56.99 ± 6.94	56 .00	56.10 ± 6.50	41.30 ± 10.90	57.40 ± 7.50	66.10 ± 7.00
Peso (kg)	69.01 ± 10.82	65.49 (47-88)*	69.80 ± 15.30	64.40 ± 11.40	78.70 ± 17.50	-
IMC	28.84 ± 4.52	27.70 (20.3-37.7)*	29.30 ± 5.90	26.50 ± 4.50	32.90 ± 7.00	26.70 ± 5.20
Cintura (cm)	96.05 ± 10.88	85.00 (60-105)*	93.40 ± 15.20	88.90 ± 11.70	102.00 ± 15.40	-
Cadera (cm)	106.18 ± 9.30	98.38 (86-114)*	-	100.30 ± 90	111.00 ± 14.50	-
ICC	0.90 ± 0.08	0.86 (0.69-1.05)*	-	0.90 ± 0.10	-	-
Grasa corporal (%)	42.95 ± 5.27	-	27.10 ± 8.50	42.60 ± 6.30	-	36.8 ± 6.00
Grasa troncal (%)	46.81 ± 6.05	-	-	-	-	-
Masa grasa (kg)	30.90 ± 7.95	-	-	26.50 ± 8.10	-	26.80 ± 9.20
Masa magra (kg)	36.80 ± 4.21	-	-	-	-	42.00 ± 5.56

*Los datos Carranza-Lira y Ortiz corresponden a la mediana y a su intervalo, IMC= Índice de Masa Corporal, ICC= Índice Cintura Cadera

De acuerdo con los puntos de cohorte de la OMS para cintura, cadera e ICC, los valores elevados de estas variables antropométricas, sugieren incremento en el riesgo de presentar enfermedades cardio-metabólicas. Al comparar los datos de esta investigación con dichos puntos de corte de la OMS, se encontró nuestra población presenta un riesgo elevado de desarrollar enfermedades cardio-metabólicas (OMS, 2008). Lo anterior, sugiere que las mujeres postmenopáusicas del noreste de México presentan una predisposición más alta a las enfermedades metabólicas.

El origen étnico y los hábitos de la población juega un papel determinante en las diferencias en la composición corporal, es decir, las diferencias observadas pueden ser debido al trasfondo social, cultural, disponibilidad alimentaria, nutrición y estratos sociales propios de las regiones geográficas de los participantes de cada estudio, así como la arquitectura genética específica de las poblaciones de estudio. Además, los datos analizados confirman que existe una incidencia de sobrepeso y obesidad en las mujeres postmenopáusicas del noreste de México. En este sentido, se deben buscar estrategias para combatir la obesidad y sobrepeso que prevalece en la región.

Para el segundo objetivo, se estratificó a nuestra cohorte con base en el IMC, dividiéndolas en tres grupos (peso normal, sobrepeso y obesidad) y se compararon con los resultados de la ENSANUT 2012, donde se analizan rangos de edad de 40 a 80 años, los cuales son similares a los nuestros (Tabla XX). No se observaron diferencias en ambos grupos, por lo que se cree que los resultados obtenidos con nuestra muestra de mujeres postmenopáusicas son representativos del noreste del país.

Tabla XX. Comparación de porcentajes de fenotipos de obesidad en población nacional femenina de 40 a 80 años comparada contra la población del noreste

Estudio	Porcentajes de IMC		
	Normal	Sobrepeso	Obesidad
ENSANUT 2012	32	29	39
Noreste	20	41	39

p = 0.08. El resultado no es significativo.

En el tercer objetivo, se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF*. Para observar el comportamiento de las frecuencias alélicas de ambos SNPs a nivel mundial se compararon los valores obtenidos con los de las bases de datos de ENSEMBLE GENOME BROWSER 91.

En el estudio, al analizar el rs6265 las frecuencias globales corresponden a 80% el alelo G como el más frecuente, mientras que A se identificó como el alelo de menor frecuencia (MAF). Al someter nuestros resultados (G 87%, A 13%) a la prueba de χ^2 contra población global a nivel mundial encontramos diferencias significativas con la población africana (G = 99%) y con la asiática (G = 51%); la mayor similitud fue con la población americana, posiblemente debido a la ubicación y acceso geográfico de las poblaciones en el mismo continente. Nuestra muestra tiene una proporción similar de ancestría amerindia y europea.

El alelo A es el menos frecuente de manera global. En población americana el alelo A se reportó como MAF. Nuestra población presentó una

mayor similitud en porcentajes con población puertorriqueña y colombiana (alelo A = 16%) seguido de la población con ancestría mexicana de Los Ángeles California (alelo A = 20%). Las frecuencias alélicas se sometieron a la prueba de χ^2 sin encontrar valores significativos. Se mantiene una distribución similar de estos alelos en Latinoamérica.

Se compararon las frecuencias genotípicas de nuestro estudio contra los reportados en estudios nacionales. Las frecuencias genotípicas se sometieron a la prueba estadística de χ^2 , sin encontrar diferencias significativas entre ninguno de ellos (Tabla XXI). Martínez-Ezquerro y colaboradores (2018) encontraron en población femenina pediátrica, que el genotipo homocigoto AA es el menos común en población mexicana del centro de México, los porcentajes de genotipos homocigoto y heterocigoto, coinciden con nuestro estudio. Morales-Marín y colaboradores (2016) también reportaron los porcentajes de genotipos en población del centro de México, con frecuencias genéticas similares al nuestro. Al comparar los genotipos de la población del presente estudio contra puertorriqueños, se encontró la mayor similitud en ambas poblaciones. De manera similar, González-Peña y colaboradores (2018), que trabajaron con mujeres postmenopáusicas del Noreste de México, reportaron frecuencias genéticas similares a las nuestras. De esta forma se observa que los estudios realizados en México muestran similitudes en la distribución de genotipos de este polimorfismo.

Tabla XXI. Frecuencias genéticas del rs6265 en diversos estudios

Estudio	Nuestro estudio	Martínez-Ezquerro et al., 2018	Morales Marín et al., 2016	Ma et al., 2012	González-Peña et al., 2018
Población	México Nuevo León	Ciudad de México	Ciudad de México	Boston, Población de Puerto Rico	México Nuevo León
GG	74	74	70	73	73
GA	25	24	28	25	21
AA	1	2	2	2	6
G	87	86	84	86	83
A	13	14	16	14	17
N	Mujeres 182	Pediátrica Mujeres 282	Mujeres 84 y 55 hombres	811 mujeres y 336 Hombres	124 mujeres

Con respecto al SNP rs7934165, el alelo de menor frecuencia fue el G en poblaciones africana, americana y en la nuestra; mientras que en poblaciones asiáticas y europeas, el MAF fue el alelo A. En relación al alelo G, se encontraron diferencias estadísticas en las frecuencias de este alelo con población de África (44%) y América (43%) con respecto a los nuestros (G = 37%). Así mismo, al comparar nuestras frecuencias contra los resultados globales (G = 57%), observamos una diferencia significativa. Con respecto al alelo A, las frecuencias en nuestra población (A = 63%) fue menor a la reportada en población peruana (72%) y mayor a la reportada para mexicanos de Los Ángeles (59%), colombianos (51%) y puertorriqueños (49%). Aunque estas frecuencias son diferentes, mantienen proporciones similares de MAF que no se observan en poblaciones europeas, esto posiblemente debido al componente amerindio que se comparte entre los grupos de estudio (ENSEMBL GENOME BROWSER 91).

Por último, se propuso determinar la asociación de los polimorfismos del gen BDNF con las variables antropométricas en los diferentes grupos de estudio. En la población completa, se encontró que el rs6265 se asocia con la circunferencia de cadera en el modelo de herencia recesivo; en cambio, con el rs7934165 no se observaron asociaciones significativas.

Al dividir a la población de acuerdo al IMC, se encontró que en el grupo de mujeres con peso normal el rs6265-A se asocia con mayor peso ($P \leq 0.04$), circunferencia de cadera ($P \leq 0.01$) y contenido mineral óseo ($P \leq 0.03$); en cambio, en los grupos con sobrepeso y obesidad no se observaron asociaciones significativas.

En la literatura se reportan informes contradictorios tratando de asociar al rs6265 con los valores de composición corporal. Por ejemplo, Sustar y colaboradores (2016), al analizar la asociación del rs6265 con el IMC en sujetos croatas sanos de 51 a 53 años, encontró que la frecuencia del genotipo AA era mayor en los individuos sanos con IMC normal, que los grupos de sobrepeso y

obesidad; similar a nuestro estudio, se observa que el efecto del genotipo solamente es significativo en la población con IMC normal. Contradictoriamente, un estudio realizado por Morales-Marín y colaboradores (2016) en población mexicana con desorden bipolar se encontró que los hombres portadores del alelo A con IMC normal tenían el “efecto protector” de dicho alelo, que no se observó en pacientes con sobrepeso, ni en mujeres. No obstante, estos resultados deben de tomarse con cautela ya que son en un grupo con una patología determinada, con un pequeño número de muestra.

En otro estudio, al analizar la población puertorriqueña radicada en Boston, se encontró que las mujeres portadoras del alelo A presentaron mayor IMC, circunferencia de cadera y peso (Ma et al., 2012). Estos resultados, son similares a los que encontramos, ya que sólo en el grupo con peso normal, los portadores del alelo A, se relaciona con el aumento del peso y la circunferencia de cadera. Así mismo, Skledar y colaboradores, (2012) encontraron en niños croatas que el alelo A se asoció a un incremento de IMC y que, en las mujeres, el genotipo GA aumentaba el riesgo de obesidad. Las frecuencias alélicas entre croatas y en nuestra población, son similares, no así la asociación de los alelos. Lo anterior, posiblemente se deba a que el estudio en croatas consideró hombres y mujeres, y como puede observar en los estudios anteriores, este SNP ha mostrado un dimorfismo sexual en diferentes poblaciones, así como un efecto diferencial en función del IMC. Finalmente, en un estudio realizado por Akkermann y colaboradores (2011) en niñas de Estonia se evaluó la asociación de los genotipos de *BDNF* con la ingesta alimentaria, encontrando que los portadores del alelo A eran más propensos a atracones de alimentos y aumento de la ingesta calórica, explicando que posiblemente este alelo en niñas caucásicas está asociada a trastornos alimentarios. Sin embargo, en nuestro estudio no se evaluó la ingesta alimentaria, pero explicaría mecanísticamente la relación del aumento de peso en los portadores del alelo A.

Estos resultados, donde los efectos del rs6265 se observan solamente en el grupo con peso normal, pero no en sobrepeso y obesidad, son interesantes. Una posible explicación es que el efecto del SNP analizado sea más observable porque la acción obesogénica del ambiente y otros SNPs es muy baja. En este sentido, las interacciones gen-gen podrían opacar el efecto del rs6265 en los grupos con sobrepeso y obesidad; también cabe la posibilidad de que el estilo de vida obesogénico juegue un papel en el enmascaramiento de SNP de estudio. Hasta el momento, se ha documentado que el efecto de asociación de los alelos con la composición corporal puede cambiar de acuerdo al género, la etnicidad y el fenotipo, ya que en nuestra población estratificada por IMC se observó que la asociación de los genotipos se hizo más evidente en el grupo con peso normal.

Con respecto al rs7934165, no se observaron asociaciones significativas con las variables de composición corporal en la población total, mientras que al estratificar por IMC, solamente en las mujeres del grupo con obesidad se observó asociación con variables relacionadas a la grasa corporal en región androide y ginoide; cabe señalar que este polimorfismo no se ha asociado previamente con las características de antropometría o composición corporal en población saludable, solamente se ha estudiado en sujetos con problemas neurológicos (Honea et al., 2013; de Cid et al., 2008). En población española, se encontró que los portadores del alelo G tenían un efecto anorexígeno, y lo relacionan con bulimia y anorexia (Mercader., et al 2007). En este caso, los resultados pueden sugerir que el efecto del polimorfismo se asocia a medidas antropométricas y a la obesidad.

En resumen, nuestros resultados permiten confirmar la hipótesis de trabajo al encontrar asociación entre los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* y algunas características de composición corporal en mujeres postmenopáusicas y determinar que dicha asociación depende del IMC, por lo que podrían ser considerados posibles factores de riesgo genéticos para la obesidad. Una limitación de este trabajo es el tamaño de la muestra; por lo tanto,

la confirmación de los resultados requiere un incremento en el número de sujetos analizados. Además, cabe señalar que estos resultados también pueden variar en función la región geográfica de los mestizos mexicanos, de las estrategias de procesamiento y análisis de los datos, así como de interacciones con otros genes y el estilo de vida. Con este trabajo se pretende aportar información que contribuya a entender los factores genéticos asociados a obesidad en la población del noreste de México.

9. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos de la presente investigación, se ha concluido lo siguiente:

- Las variables antropométricas y de composición corporal de las mujeres de nuestro estudio son similares a los descritos en estudios nacionales.
- La frecuencia de sobrepeso y obesidad de nuestro estudio es similar a lo reportado en la encuesta nacional de salud y nutrición más reciente.
- Este es el primer reporte de polimorfismos del gen *BDNF* en mujeres postmenopáusicas y su asociación con fenotipos de obesidad.
- Por primera vez se encontraron asociaciones significativas en el polimorfismo rs7934165 con las variables antropométricas y de composición corporal en la población mestiza mexicana.
- Ambos polimorfismos demostraron estar asociados a la composición corporal en mujeres posmenopáusicas del noreste de México.
- Se encontró que la población estratificada por IMC, muestra diferencias en las asociaciones de los polimorfismos del gen *BDNF* con las medidas antropométricas.

10. REFERENCIAS

- Aid, T., Kazantseva, A., Piirsoo, M., Palm, K., & Timmusk, T. (2007). Mouse and rat *BDNF* gene structure and expression revisited. *Journal of Neuroscience Research*, 85(3), 525-535. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.21139>
- Akkermann, K., Hiio, K., Villa, I., & Harro, J. (2011). Food restriction leads to binge eating dependent upon the effect of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *Psychiatry Research*, 185(1-2), 39-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.04.024>
- Alcalde-Rabanal, J., Orozco-Núñez, E., Espinosa-Henao, O., Arredondo-López, A., & Alcayde-Barranco, L. (2018). The complex scenario of obesity, diabetes and hypertension in the area of influence of primary healthcare facilities in Mexico. *PLOS ONE*, 13(1), e0187028. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0187028>
- Ask TaqMan® Video Gallery | Thermo Fisher Scientific - MX. (2018). Obtenido de <https://www.thermofisher.com/mx/es/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/ask-taqman-video-series/ask-taqman-video-gallery.html>
- Banack, H., Wactawski-Wende, J., Hovey, K., & Stokes, A. (2017). Is BMI a valid measure of obesity in postmenopausal women?. *Menopause*, 1(3), 456-500. [10.1097/GME.0000000000000989](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000989)
- Bataille, D., & Dalle, S. (2014). The forgotten members of the glucagon family. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 106(1), 1-10. [10.1016/j.diabres.2014.06.010](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.06.010)
- Bauer, F., Elbers, C., Adan, R., Loos, R., Onland-Moret, N., & Grobbee, D. et al. (2009). Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(4), 951-959. [10.3945/ajcn.2009.27781](https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27781)
- Beckers, S., Peeters, A., Zegers, D., Mertens, I., Gaal, L., & Van Hul, W. (2008). Association of the *BDNF* Val66Met variation with obesity in women. *Molecular Genetics and Metabolism*, 95(1-2), 110-112. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.06.008>

- Berthoud, H. (2011). Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss?. *Current Opinion in Neurobiology*, 21(6), 888-896. [10.1016/j.conb.2011.09.004](https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.004)
- Biebermann, H., Kühnen, P., Kleinau, G. & Krude, H. (2011). The neuroendocrine circuitry controlled by POMC, MSH, and AGRP. *Handbook of Experimental Pharmacology*, pp.47-75. [10.1007/978-3-642-24716-3_3](https://doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3_3)
- Binder, D., & Scharfman, H. (2004). Mini review. *Growth factors*, 22(3), 123-131. <http://dx.doi.org/10.1080/08977190410001723308>
- Brodie, D., Moscrip, V., & Hutcheon, R. (1998). Body composition measurement: A review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition*, 14(3), 296-310. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(97\)00474-7](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(97)00474-7)
- Carranza-Lira, S., Azpilcueta, Y., & Rosales Ortiz, S. (2016). Relation between visceral fat and carotid intimal media thickness in Mexican postmenopausal women: a preliminary report. *Menopausal Review*, 2, 81-84. <http://dx.doi.org/10.5114/pm.2016.61189>
- Ceccarini, G., Maffei, M., Vitti, P. & Santini, F. (2014). Fuel homeostasis and locomotor behavior: role of leptin and melanocortin pathways. *Journal of Endocrinological Investigation*, 38(2), 125-131. [10.1007/s40618-014-0225-z](https://doi.org/10.1007/s40618-014-0225-z)
- Chambers, J., Elliott, P., Zabaneh, D., Zhang, W., Li, Y., & Froguel, P. et al. (2008). Common genetic variation near *MC4R* is associated with waist circumference and insulin resistance. *Nature Genetics*, 40(6), 716-718. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.156>
- Cho, Y., Go, M., Kim, Y., Heo, J., Oh, J., & Ban, H. et al. (2009). A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nature Genetics*, 41(5), 527-534. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.357>
- Crino, M., Sacks, G., Vandevijvere, S., Swinburn, B., & Neal, B. (2015). The influence on population weight gain and obesity of the macronutrient composition and energy density of the food supply. *Current Obesity Reports*, 4(1), 1-10. [10.1007/s13679-014-0134-7](https://doi.org/10.1007/s13679-014-0134-7)

- Da Fonseca, A., Mastronardi, C., Johar, A., Arcos-Burgos, M., & Paz-Filho, G. (2017). Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 31(10), 1549-1561. [10.1016/j.jdiacomp.2017.04.026](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.04.026)
- Davey Smith, G., & Ebrahim, S. (2003). 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease?. *International Journal of Epidemiology*, 32(1), 1-22. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg070>
- De Cid, R., Fonseca, F., Gratacs, M., Gutierrez, F., Martn-Santos, R., Estivill, X., & Torrens, M. (2008). BDNF variability in opioid addicts and response to methadone treatment: preliminary findings. *Genes, Brain and Behavior*, 7(5), 515-522. [10.1111/j.1601-183X.2007.00386.x](https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00386.x)
- De Lorenzo, A., Martinoli, R., Vaia, F., & Di Renzo, L. (2006). Normal weight obese (NWO) women: An evaluation of a candidate new syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 16(8), 513-523. [http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2005.10.010](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.10.010)
- Desjardins, P., & Conklin, D. (2010). NanoDrop microvolume quantitation of nucleic acids. *Journal of Visualized Experiments*, 22(45)pii, 2565. [http://dx.doi.org/10.3791/2565](https://doi.org/10.3791/2565)
- Do Carmo, J., da Silva, A., Dubinion, J., Sessums, P., Ebaady, S., Wang, Z. & Hall, J. (2013). Control of metabolic and cardiovascular function by the leptin-brain melanocortin pathway. *IUBMB Life*, 65(8), pp.692-698. [10.1002/iub.1187](https://doi.org/10.1002/iub.1187)
- Duran-Gonzalez, J., Ortiz, I., Gonzales, E., Ruiz, N., Ortiz, M., & Gonzalez, A. et al. (2011). Association study of candidate gene polymorphisms and obesity in a young Mexican-American population from south Texas. *Archives of Medical Research*, 42(6), 523-531. [10.1016/j.arcmed.2011.10.010](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.10.010)
- Encuesta nacional en salud y nutrición (2000). Obesidad. Obtenido el 20 de abril 2017, de <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSA>
- Encuesta nacional en salud y nutrición (ENSANUT) (2006). Nutrición y obesidad. Obtenido el 20 de abril 2017, de <http://ensanut.insp.mx/informes/ensanut2006>.

- Encuesta nacional en salud y nutrición (ENSANUT) (2012). Resultados nacionales. Obtenido el 20 de abril 2017, de http://ensanut.insp.mx/doctos/FactSheet_ResultadosNacionales14Nov.
- Encuesta nacional en salud y nutrición a medio camino 2016 (2017). Cifras de sobrepeso y obesidad en México, OMENT. Obtenido el 18 de abril 2017, de <http://oment.uanl.mx/cifras-de-sobrepeso-y-obesidad-en-mexico-ensanut-mc-2016/>
- Ensembl genome browser 90 (2017). *Population genetics*. Recuperado de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:27657869-27658869;v=rs6265;vdb=variation;vf=5988#population_freq_AMR
- Escamilla-Méndez, A.D. (2016). Asociación del polimorfismo 844ins68 del gen de la cistationina B sintasa (*CBS*) y de los polimorfismos A1298C y C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas. (Tesis de maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey.
- Excoffier, L. & H.E. L. Lischer (2010, 2012) Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Molecular Ecology Resources*. 10: 564-567. [10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x)
- Fawcett, K. & Barroso, I. (2010). The genetics of obesity: *FTO* leads the way. *Trends in Genetics*, 26(6), 266-274. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2010.02.006>
- Fernández Muñoz, M., Basurto Acevedo, L., Córdova Pérez, N., Vázquez Martínez, A., Tepach Gutiérrez, N., & Vega García, S. et al. (2014). Epicardial adipose tissue is associated with visceral fat, metabolic syndrome, and insulin resistance in menopausal women. *Revista Española De Cardiología (English Edition)*, 67(6), 436-441. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2013.10.011>
- Frayling, T., Timpson, N., Weedon, M., Zeggini, E., Freathy, R., & Lindgren, C. et al. (2007). A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889-894. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1141634>
- Friedel, S., Fontenla Horro, F., Wermter, A., Geller, F., Dempfle, A., & Reichwald, K. et al. (2005). Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (*BDNF*):

- Identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 132(1), 96-99. [10.1002/ajmg.b.30090](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30090)
- Froy, O. (2007). The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 28(2-3), 61-71. [10.1016/j.yfrne.2007.03.001](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.03.001)
- Gallagher, D., Heymsfield, S., Heo, M., Jebb, S., Murgatroyd, P., & Sakamoto, Y. (2000). Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(3), 694-701. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/72.3.694>
- Gao, M., & Liu, D. (2014). Gene therapy for obesity: progress and prospects. *Discovery Medicine*, 17(96), 319-28. PMID: 24979252
- Garaulet, M., & Madrid, J. (2009). Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Current Opinion in Lipidology*, 20(2), 127-134. [10.1097/MOL.0b013e3283292399](https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283292399)
- Garrow, J., & Summerbell, C. (1995). Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, 49(1), 1-10. PMID: 7713045
- Gentra® Puregene® Handbook. (2014). 4th ed. QIAGEN.
- Girardet, C. & Butler, A. (2014). Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1842(3), pp.482-494. [10.1016/j.bbadis.2013.05.004](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.004)
- González-Peña, S., Campos-Góngora, E., Ávila-Rodríguez, H., Ramírez-López, E., Velázquez-Cruz, R., & Jiménez-Salas, Z. (2018). Polimorfismos de los genes *JAG1*, *MEF2C* y *BDNF* asociados con densidad mineral ósea en mujeres del norte de México. *Biomédica*, 38(3); 320-328. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.4014>
- Goodarzi, M. (2018). Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(3), 223-236. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30200-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30200-0)

- Goodwin, S. (2002). The Practical Guide to the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Clinical Nurse Specialist*, 16(3), 164. doi: 10.1097/00002800-200205000-00016
- Gray, J., Yeo, G., Cox, J., Morton, J., Adlam, A., & Keogh, J. et al. (2006). Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) Gene. *Diabetes*, 55(12), 3366-3371. <http://dx.doi.org/10.2337/db06-0550>
- Heard-Costa, N., Zillikens, M., Monda, K., Johansson, Å., Harris, T., & Fu, M. et al. (2009). *NRXN3* is a novel locus for waist circumference: A genome-wide association study from the CHARGE consortium. *Plos Genetics*, 5(6), e1000539. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1000539>
- Hegele, R., Jugenberg, M., Connelly, P., & Jenkins, D. (1997). Evidence for gene-diet interaction in the response of blood pressure to dietary fibre. *Nutrition Research*, 17(8), 1229-1238. [http://dx.doi.org/10.1016/s0271-5317\(97\)00106-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0271-5317(97)00106-1)
- Hernández-Tobías, E., Torres-Sánchez, L., Noris, G., Santana, C., Samano, M., Arellano-Galindo, J., et al. (2016). *PPARG-LYPLAL1* Multi-allelic combination associated with obesity and overweight in Mexican adolescent females. *Ethnicity & Disease*, 26(4), p.477. [10.18865/ed.26.4.477](https://doi.org/10.18865/ed.26.4.477)
- Herrera, B., & Lindgren, C. (2010). The genetics of obesity. *Current Diabetes Reports*, 10(6), 498-505. <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-010-0153-z>
- Hill, A. (2004). Does dieting make you fat?. *British Journal of Nutrition*, 92(S1), S15. <https://doi.org/10.1079/BJN20041135>
- Hinney, A., Vogel, C. & Hebebrand, J. (2010). From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19(3), 297-310. [10.1007/s00787-010-0096-6](https://doi.org/10.1007/s00787-010-0096-6)
- Hoffmann, A., Sgro, C., & Weeks, A. (2004). Chromosomal inversion polymorphisms and adaptation. *Trends in Ecology & Evolution*, 19(9), 482-488. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tree.2004.06.013>
- Holland, P., Abramson, R., Watson, R., & Gelfand, D. (1991). Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'----3' exonuclease activity of

- Thermus aquaticus DNA polymerase. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 88(16), 7276-7280. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.16.7276>
- Honea, R., Cruchaga, C., Perea, R., Saykin, A., Burns, J., Weinberger, D., & Goate, A. (2013). Characterizing the role of brain derived neurotrophic factor genetic variation in Alzheimer's disease neurodegeneration. *Plos ONE*, 8(9), e76001. [10.1371/journal.pone.0076001](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076001)
- Hotta, K., Nakamura, M., Nakamura, T., Matsuo, T., Nakata, Y., & Kamohara, S. et al. (2009). Association between obesity and polymorphisms in *SEC16B*, *TMEM18*, *GNPDA2*, *BDNF*, *FAIM2* and *MC4R* in a Japanese population. *Journal of Human Genetics*, 54(12), 727-731. [10.1038/jhg.2009.106](https://doi.org/10.1038/jhg.2009.106)
- Iniesta, R., Guinó, E., & Moreno, V. (2005). Statistical analysis of genetic polymorphisms in epidemiological studies. *Gaceta Sanitaria*, 19(4), 333-341. <https://doi.org/10.1157/13078029>
- Jensen, M., Ryan, D., Apovian, C., Ard, J., Comuzzie, A., & Donato, K. et al. (2013). 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults. *Circulation*, 129 (25 suppl 2), S102-S138. [10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee)
- Jung, U., & Choi, M. (2014). Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(4), 6184-6223. [10.3390/ijms15046184](https://doi.org/10.3390/ijms15046184)
- Kaila, B., & Raman, M. (2008). Obesity: A review of pathogenesis and management strategies. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 22(1), 61-68. [http://dx.doi.org/10.1155/2008/609039](https://doi.org/10.1155/2008/609039)
- Karelis, A., Brochu, M., Rabasa-Lhoret, R., Garrel, D., & Poehlman, E. (2004). Clinical markers for the identification of metabolically healthy but obese individuals. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 6(6), 456-457. [http://dx.doi.org/10.1016/s1262-3636\(07\)70156-8](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70156-8)
- Lajunen, H., Kaprio, J., Keski-Rahkonen, A., Rose, R., Pulkkinen, L., Rissanen, A., & Silventoinen, K. (2009). Genetic and environmental effects on body mass index

- during adolescence: a prospective study among Finnish twins. *International Journal of Obesity*, 33(5), 559-567. [10.1038/ijo.2009.51](https://doi.org/10.1038/ijo.2009.51)
- Lapchak, P., & Hefti, F. (1992). *BDNF* and *NGF* treatment in lesioned rats. *Neuroreport*, 3(5), 405-408. <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-199205000-00007>
- Lebrun, B., Bariohay, B., Moyse, E., & Jean, A. (2006). Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) and food intake regulation: A minireview. *Autonomic Neuroscience*, 126-127, 30-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2006.02.027>
- León-Mimila, P., Villamil-Ramírez, H., Villalobos-Comparán, M., Villarreal-Molina, T., Romero-Hidalgo, S., & López-Contreras, B. et al. (2013). Contribution of common genetic variants to obesity and obesity-related traits in Mexican children and adults. *Plos ONE*, 8(8), e70640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070640>
- Li, S., Zhao, J., Luan, J., Langenberg, C., Luben, R., & Khaw, K. et al. (2011). Genetic predisposition to obesity leads to increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 54(4), 776-782. [10.1007/s00125-011-2044-5](https://doi.org/10.1007/s00125-011-2044-5)
- Lindgren, C., Heid, I., Randall, J., Lamina, C., Steinthorsdottir, V., & Qi, L. et al. (2009). Genome-wide association scan meta-analysis identifies three loci influencing adiposity and fat distribution. *Plos Genetics*, 5(6), e1000508. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1000508>
- Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. (2005). The impact of age, weight and gender on *BDNF* levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*, 26(1), 115-123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002>
- Loos, R., Lindgren, C., Li, S., Wheeler, E., Zhao, J., & Prokopenko, I. et al. (2008). Common variants near *MC4R* are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature Genetics*, 40(6), 768-775. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.140>
- Ma, X., Qiu, W., Smith, C., Parnell, L., Jiang, Z., & Ordovas, J. et al. (2012). Association between *BDNF* rs6265 and obesity in the Boston Puerto Rican health study. *Journal of Obesity*, 2012, 1-8. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/102942>
- Macias, N., Quezada, A., Flores, M., Valencia, M., Denova-Gutiérrez, E., & Quiterio-Trenado, M. et al. (2014). Accuracy of body fat percent and adiposity indicators

- cut off values to detect metabolic risk factors in a sample of Mexican adults. *BMC Public Health*, 14(1). [10.1186/1471-2458-14-341](https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-341)
- Major, G., Doucet, E., Trayhurn, P., Astrup, A., & Tremblay, A. (2008). Clinical significance of adaptive thermogenesis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(Supplement), 38. [10.1038/sj.ijo.0803523](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803523)
- Marti, A., Martinez-González, M., & Martinez, J. (2008). Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *Proceedings Of The Nutrition Society*, 67(01), 1-8. [10.1017/S002966510800596X](https://doi.org/10.1017/S002966510800596X)
- Martínez-Ezquerro, J., Rendón-Macías, M., Zamora-Mendoza, G., Serrano-Meneses, J., Rosales-Rodríguez, B., & Escalante-Bautista, D. et al. (2017). Association between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and overweight/obesity in pediatric population. *Archives of Medical Research*, 48(7), 599-608. [10.1016/j.arcmed.2018.02.005](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.02.005)
- McKinsey & Company. How the world could better fight obesity. (2014). Obtenido el 18 de abril 2017, de <http://www.mckinsey.com/industries/healthcare-systems-and-services/our-insights/how-the-world-could-better-fight-obesity>.
- Mejía-Benítez, A., Klünder-Klünder, M., Yengo, L., Meyre, D., Aradillas, C., & Cruz, E. et al. (2013). Analysis of the contribution of *FTO*, *NPC1*, *ENPP1*, *NEGR1*, *GNPDA2* and *MC4R* genes to obesity in Mexican children. *BMC Medical Genetics*, 14(1). <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-14-21>
- Mercader, J., Ribasés, M., Gratacòs, M., González, J., Bayés, M., & de Cid, R. et al. (2007). Altered brain-derived neurotrophic factor blood levels and gene variability are associated with anorexia and bulimia. *Genes, Brain and Behavior*, 6(8), 706-716. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-183x.2007.00301.x>
- Meyre, D., Delplanque, J., Chèvre, J., Lecoœur, C., Lobbens, S., & Gallina, S. et al. (2009). Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nature Genetics*, 41(2), 157-159. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.301>
- Mokdad, A., Ford, E., Bowman, B., Dietz, W., Vinicor, F., Bales, V., & Marks, J. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*, 289(1). doi: 10.1001/jama.289.1.76

- Morales Marín, M., Genis-Mendoza, A., Tovilla-Zarate, C., Lanzagorta, N., & Escamilla, M. Nicolini, H. (2016). Association between obesity and the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism Val66Met in individuals with bipolar disorder in Mexican population. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 12, 1843-1848. [10.2147/NDT.S104654](https://doi.org/10.2147/NDT.S104654)
- Mountjoy, K. (2015). Pro-Opiomelanocortin (POMC) neurones, POMC-Derived peptides, melanocortin receptors and obesity: How understanding of this system has changed over the last decade. *Journal of Neuroendocrinology*, 27(6), 406-418. [10.1111/jne.12285](https://doi.org/10.1111/jne.12285)
- Neves-Pereira, M., Mundo, E., Muglia, P., King, N., Macciardi, F., & Kennedy, J. (2002). The Brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *The American Journal of Human Genetics*, 71(3), 651-655. <http://dx.doi.org/10.1086/342288>
- Nuttall, F. (2015). Body Mass Index: Obesity, BMI, and health: A critical review. *Nutrition Today*, 50(3), 117-128. [10.1097/NT.0000000000000092](https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000092)
- Obesity Update 2017. (2017). Organization for Economic Co-Operation And Development (OCDE). Obtenido de <http://www.oecd.org/health/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>
- Observatorio Mexicano de Enfermedades no Transmisibles (OMENT), (2017). Encuesta nacional en Salud y Nutrición a Medio Camino 2016., cifras de sobrepeso y obesidad en México. Obtenido el 18 abril de 2017, de <http://oment.uanl.mx/cifras-de-sobrepeso-y-obesidad-en-mexico-ensanut-mc-2016/>
- O'Rahilly, S., & Farooqi, I. (2008). Human obesity as a heritable disorder of the central control of energy balance. *International Journal of Obesity*, 32(S7), S55-S61. [10.1038/ijo.2008.239](https://doi.org/10.1038/ijo.2008.239)
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Sobrepeso y obesidad. (2016). Obtenido el 18 April 2017, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2008) Waist circumference and waist–hip ratio. Obtenido de https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/

- Ouchi, N., Parker, J., Lugus, J. & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), pp.85-97. [10.1038/nri2921](https://doi.org/10.1038/nri2921)
- Pelleymounter, M., Cullen, M., & Wellman, C. (1995). Characteristics of BDNF-induced weight loss. *Experimental Neurology*, 131(2), 229-238. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886\(95\)90045-4](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886(95)90045-4)
- Peltz, G., Aguirre, M., Sanderson, M., & Fadden, M. (2010). The role of fat mass index in determining obesity. *American Journal of Human Biology*, 22(5), 639-647. <http://dx.doi.org/10.1002/ajhb.21056>
- Price, R., & Gottesman, I. (1991). Body fat in identical twins reared apart: Roles for genes and environment. *Behavior Genetics*, 21(1), 1-7. doi: 10.1007/bf01067662
- Pritchard, L. (2002). Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: impact on melanocortin signalling and obesity. *Journal of Endocrinology*, 172(3), 411-421. doi: 10.1677/joe.0.1720411
- Prospective Studies Collaboration. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*, 373(9669), 1083-1096. [10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)
- Reilly, J. (2003). Health consequences of obesity. *Archives of Disease in Childhood*, 88(9), 748-752. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.88.9.748>
- Remesar, X., Rafecas, I., Fernández-López, J. & Alemany, M. (1997). Is leptin an insulin counter-regulatory hormone?. *FEBS Letters*, 402(1), pp.9-11. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(96\)01477-9](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(96)01477-9)
- Rouskas, K., Kouvatsi, A., Paletas, K., Papazoglou, D., Tsapas, A., & Lobbens, S. et al. (2011). Common variants in *FTO*, *MC4R*, *TMEM18*, *PRL*, *AIF1*, and *PCSK1* show evidence of association with adult obesity in the Greek population. *Obesity*, 20(2), 389-395. [10.1038/oby.2011.177](https://doi.org/10.1038/oby.2011.177)
- Rousset, F., 2008. Genepop'007: a complete reimplementation of the Genepop software for Windows and Linux. *Mol. Ecol. Resources* 8: 103-106. <https://doi.org/10.1111/j.1471-8286.2007.01931.x>

- Sambrook, J., & Russell, D. (2006). Purification of nucleic acids by extraction with Phenol:Chloroform. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2006(1), pdb.prot4455. <http://dx.doi.org/10.1101/pdb.prot4455>
- Santana, C., Noris, G., Meraz-Ríos, M., Magaña, J., Calderon-Aranda, E., de Lourdes Muñoz, M. & Gómez, R. (2014). Genetic analysis of 17 Y-STRs in a Mestizo population from the central valley of Mexico. *Human Biology*, 86(4), p.289. [10.13110/humanbiology.86.4.0289](http://dx.doi.org/10.13110/humanbiology.86.4.0289)
- Scherag, A., Dina, C., Hinney, A., Vatin, V., Scherag, S., & Vogel, C. et al. (2010). Two new loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. *Plos Genetics*, 6(4), e1000916. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1000916>
- Schwartz, M., Seeley, R., Zeltser, L., Drewnowski, A., Ravussin, E., Redman, L., & Leibel, R. (2017). Obesity pathogenesis: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 38(4), 267-296. [10.1210/er.2017-00111](http://dx.doi.org/10.1210/er.2017-00111)
- Scuteri, A., Sanna, S., Chen, W., Uda, M., Albai, G., & Strait, J. et al. (2007). Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *Plos Genetics*, 3(7), e115. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.0030115>
- Secretaria de Salud [SSA] (1988). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Recuperado el 04 de marzo de 2018 de: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
- Simpson, K., Parker, J., Plumer, J., & Bloom, S. (2011). CCK, PYY and PP: The control of energy balance. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 209-230. [10.1007/978-3-642-24716-3_9](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3_9)
- Skelton, J., DeMattia, L., Miller, L., & Olivier, M. (2006). Obesity and its therapy: From genes to community action. *Pediatric Clinics of North America*, 53(4), 777-794. [10.1016/j.pcl.2006.05.011](http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2006.05.011)
- Skinner, A., Perrin, E., Moss, L., & Skelton, J. (2015). Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *New England Journal of Medicine*, 373(14), 1307-1317. doi: 10.1056/NEJMoa1502821

- Sklar, P., Gabriel, S., McInnis, M., Bennett, P., Lim, Y., & Tsan, G. et al. (2002). Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: *BDNF* is a potential risk locus. *Molecular Psychiatry*, 7(6), 579-593. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001058>
- Skledar, M., Nikolac, M., Dodig-Curkovic, K., Curkovic, M., Borovecki, F., & Pivac, N. (2012). Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met and obesity in children and adolescents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 36(1), 136-140. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.08.003>
- Solas, M., Milagro, F., Martínez-Urbistondo, D., Ramirez, M., & Martínez, J. (2016). Precision obesity treatments including pharmacogenetic and nutrigenetic approaches. *Trends in Pharmacological Sciences*, 37(7), 575-593. [10.1016/j.tips.2016.04.008](http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.008)
- Sonestedt, E., Roos, C., Gullberg, B., Ericson, U., Wirfält, E., & Orho-Melander, M. (2009). Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the *FTO* genotype and obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(5), 1418-1425. [10.3945/ajcn.2009.27958](http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2009.27958)
- Sørensen, T., Holst, C., & Stunkard, A. (1992). Childhood body mass index--genetic and familial environmental influences assessed in a longitudinal adoption study. *International Journal of Obesity And Related Metabolic Disorders*, 16(9). PMID: 1328094
- Sørensen, T., Holst, C., & Stunkard, A. (1997). Adoption study of environmental modifications of the genetic influences on obesity. *International Journal of Obesity*, 22(1), 73-81. doi: 10.1038/sj.ijo.0800548
- Speliotes, E., Willer, C., Berndt, S., Monda, K., Thorleifsson, G., & Jackson, A. et al. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*, 42(11), 937-948. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.686>
- St-Onge, M. & Gallagher, D. (2010). Body composition changes with aging: The cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation?. *Nutrition*, 26(2), pp.152-155. [10.1016/j.nut.2009.07.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2009.07.004)

- Stunkard, A., Harris, J., Pedersen, N., & McClearn, G. (1990). The Body-Mass Index of twins who have been reared apart. *New England Journal of Medicine*, 322(21), 1483-1487. [10.1056/NEJM199005243222102](https://doi.org/10.1056/NEJM199005243222102)
- Sustar, A., Nikolac Perkovic, M., Nedic Erjavec, G., Svob Strac, D., & Pivac, N. (2016). A protective effect of the *BDNF* Met/Met genotype in obesity in healthy Caucasian subjects but not in patients with coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(16), 3417-3426. PMID: 27608901
- Tan, S., & Yiap, B. (2009). DNA, RNA, and Protein Extraction: The Past and The Present. *Journal of Biomedicine And Biotechnology*, 2009, 1-10. <http://dx.doi.org/10.1155/2009/574398>
- Tanner, J., & Whitehouse, R. (1975). Revised standards for triceps and subscapular skinfolds in British children. *Archives of Disease In Childhood*, 50(2), 142-145. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.50.2.142>
- Thapar, A., & Cooper, M. (2013). Copy Number Variation: What is it and what has it told us about child psychiatric disorders?. *Journal of The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(8), 772-774. [10.1016/j.jaac.2013.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.05.013)
- Thorleifsson, G., Walters, G., Gudbjartsson, D., Steinthorsdottir, V., Sulem, P., & Helgadóttir, A. et al. (2008). Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature Genetics*, 41(1), 18-24. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.274>
- Timmusk, T., Palm, K., Metsis, M., Reintam, T., Paalme, V., Saarma, M., & Persson, H. (1993). Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat *BDNF* gene. *Neuron*, 10(3), 475-489. [http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90335-o](http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273(93)90335-o)
- Timpano, K., Schmidt, N., Wheaton, M., Wendland, J., & Murphy, D. (2011). Consideration of the *BDNF* gene in relation to two phenotypes: Hoarding and obesity. *Journal of Abnormal Psychology*, 120(3), 700-707. [10.1037/a0024159](https://doi.org/10.1037/a0024159)
- Tonra, J., Ono, M., Liu, X., Garcia, K., Jackson, C., & Yancopoulos, G. et al. (1999). Brain-derived neurotrophic factor improves blood glucose control and alleviates fasting hyperglycemia in C57BLKS-Lepr(db)/lepr(db) mice. *Diabetes*, 48(3), 588-594. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.48.3.588>

- Traurig, M., Mack, J., Hanson, R., Ghoussaini, M., Meyre, D., & Knowler, W. et al. (2009). Common variation in *SIM1* is reproducibly associated with BMI in Pima Indians. *Diabetes*, 58(7), 1682-1689. [10.2337/db09-0028](https://doi.org/10.2337/db09-0028)
- Trayhurn, P. & Wood, I. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, 92(03), 347. <https://doi.org/10.1079/BJN20041213>
- Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. (2016). *The Lancet*, 387(10026), 1377-1396. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30054-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30054-x)
- Turcotte, M., Abadi, A., Peralta-Romero, J., Suarez, F., Reddon, H., & Gomez-Zamudio, J. et al. (2018). Genetic contribution to waist-to-hip ratio in Mexican children and adolescents based on 12 loci validated in European adults. *International Journal of Obesity*. [10.1038/s41366-018-0055-8](https://doi.org/10.1038/s41366-018-0055-8)
- Van Vliet-Ostaptchouk, J., Snieder, H., & Lagou, V. (2012). Gene–Lifestyle interactions in obesity. *Current Nutrition Reports*, 1(3), 184-196. [10.1007/s13668-012-0022-2](https://doi.org/10.1007/s13668-012-0022-2)
- Vignal, A., Milan, D., San Cristobal, M., & Eggen, A. (2002). A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genetics Selection Evolution*, 34(3), 275-305. [10.1051/gse:2002009](https://doi.org/10.1051/gse:2002009)
- Villamil-Ramírez, H., León-Mimila, P., Macias-Kauffer, L., Canizalez-Román, A., Villalobos-Comparán, M., & León-Sicairos, N. et al. (2016). A combined linkage and association strategy identifies a variant near the *GSTP1* gene associated with BMI in the Mexican population. *Journal of Human Genetics*, 62(3), 413-418. [10.1038/jhg.2016.145](https://doi.org/10.1038/jhg.2016.145)
- Visscher, P., Brown, M., McCarthy, M. & Yang, J. (2012). Five years of GWAS discovery. *The American Journal of Human Genetics*, 90(1), 7-24. [10.1016/j.ajhg.2011.11.029](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.029)
- Visscher, P., Wray, N., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M., Brown, M., & Yang, J. (2017). 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *The American Journal of Human Genetics*, 101(1), 5-22. [10.1016/j.ajhg.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005)

- Walsh, C., Ebbeling, C., Swain, J., Markowitz, R., Feldman, H., & Ludwig, D. (2013). Effects of diet composition on postprandial energy availability during weight loss maintenance. *Plos ONE*, 8(3), e58172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058172>
- Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM. (1998). The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *Am J Med.* 105(2):145-50. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00190-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00190-9)
- Wiklund, P. (2016). The role of physical activity and exercise in obesity and weight management: Time for critical appraisal. *Journal of Sport and Health Science*, 5(2), 151-154. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.04.001>
- Willer, C., Speliotes, E., Loos, R., Li, S., Lindgren, C., & Heid, I. et al. (2008). Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature Genetics*, 41(1), 25-34. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.287>
- Williams JE, Wells JC, Wilson CM, Haroun D, Lucas A, Fewtrell MS. (2006). Evaluation of Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition in healthy persons and patients by comparison with the criterion 4-component model. *Am J Clin Nutr.*;83(5):1047-54. [10.1093/ajcn/83.5.1047](https://doi.org/10.1093/ajcn/83.5.1047)
- Zheng, F., Zhou, X., Moon, C., & Wang, H. (2012). Regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. *International Journal of Physiology, Pathophysiology And Pharmacology*, 4(4), 188–200. [PMC3544221](https://doi.org/10.1155/2012/3544221)

11. RESUMEN CURRICULAR

Licenciado en Nutrición Israel Guerrero Contreras

Candidato para el grado de Maestro en Ciencias en Nutrición

Tesis: POLIMORFISMOS rs6265 Y rs7934165 DEL GEN *BDNF* Y SU ASOCIACIÓN CON FENOTIPOS DE OBESIDAD EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS.

Campo de estudio: Nutrigenética

Datos Personales:

Lugar de nacimiento: Aguascalientes, Aguascalientes, México.

Fecha de nacimiento: 16 de marzo de 1990

Estado civil: Soltero.

Nombre del padre: Oscar Manuel Guerrero Morúa

Nombre de la madre: Martha Alicia Contreras Morales

Formación académica:

2016-2018.- Maestro en Ciencias en Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). Tesis: Polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* y su asociación con fenotipos de obesidad en mujeres postmenopáusicas.

2009-2014.- Licenciado en Nutrición, Universidad Autónoma de Aguascalientes (UAA). Tesis: Relación de la ganancia de peso gestacional con el diagnóstico de anemia.

Estancias de Investigación:

2018. Colaboración en los proyectos *Programación metabólica (metabolic imprinting)* y *La nueva función de la leptina: leche materna, biomarcadores nutrigenómicos y prevención de la obesidad y sus complicaciones* bajo la supervisión de la Dra. Joana Sánchez Roig. Universidad de las Islas Baleares, Laboratorio de Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología, Palma de Mallorca, España. Junio – Julio 2018

2017-2018. Colaboración con Dr. Rafael Velázquez Cruz. Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo, Cd. de México. Junio 2017– Enero 2018

2012: Colaboración en el proyecto *Biomarcadores en la detección temprana de nefropatía diabética y su relación con la enfermedad cardiovascular subclínica*, bajo la supervisión de la Dra. María Ludivina Robles Osorio. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ). Mayo – Agosto 2012



Anáhuac
Mayab

XXXIII
CONGRESO NACIONAL
AMMFEN
Mérida, Yucatán
¿Somos lo que comemos?



Asociación Mexicana
de Miembros de
Facultades y Escuelas
de Nutrición A.C.

La Asociación Mexicana de Miembros de Facultades y Escuelas de Nutrición, A.C.
otorga la presente

Constancia

a:

Guerrero-Contreras Israel

Por su participación en el Concurso de Carteles con
"POLIMORFISMOS rs6265 Y rs7934165 DEL GEN BDNF Y SU ASOCIACIÓN
CON FENOTIPOS DE OBESIDAD EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS"

en el **Congreso Nacional AMMFEN ¿Somos lo que comemos?**

Mérida, Yucatán, del 17 al 20 de abril de 2018

Mtro. Rafael Díaz García
Presidente de la AMMFEN

L.N. Mayra Aurora Porrúa Ardura
Directora de la Escuela de Nutrición



X Seminario sobre Alimentación
y Estilos de Vida Saludables

1r curso* de actualización sobre
**NUTRIGENÓMICA Y NUTRICIÓN
PERSONALIZADA**

Certificado

“Asociación de variaciones en el gen BDNF con la composición corporal y densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas del norte de México”

Guerrero-Contreras Israel et al.

El **poster ha sido presentado** en el Seminario celebrado del 12 al 13 de Julio de 2018 en Centre de Cultura de Palma (Illes Balears)



Universitat
de les Illes Balears

Laboratori
de Biologia Molecular,
Nutrició i Biotecnologia



alimentomica
Spin Off UIB
Empresa de Base Tecnològica de la
Universitat de les Illes Balears



Prof. Andreu Palou
UIB-CIBEROBN-IdISBa
Director del Seminario

18/PO007

* Reconocido con 1 ECTS por la Comisión Académica de la UIB (16/07/2018)

La Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León y la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud TecSalud

Otorgan la presente constancia

Israel Guerrero Contreras
Esther Alhelí Hernández Tobías
Zacarías Jiménez Salas

Erik Ramírez López

A:

Por su participación como Ponente en el: '21 Encuentro Estatal de Investigación
en Salud'

En Modalidad Cartel con el trabajo titulado:

**POLIMORFISMOS RS6265 Y RS7934165 DEL GEN BDNF Y SU ASOCIACIÓN CON FENOTIPOS DE OBESIDAD
EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS**



Dr. Manuel Enrique de la O Cavazos
SECRETARIO DE SALUD
DEL ESTADO DE NUEVO LEÓN



Dr. Roberto Montes de Oca Luna
DIRECTOR DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACIÓN EN SALUD Y CALIDAD

DEISC/CAP - No. Curso: 083-Folio: 423



Dr. Jorge Eugenio Valdez García
DECANO DE LA ESCUELA DE MEDICINA
Y CIENCIAS DE LA SALUD TECSALUD



Instituto Nacional de
Medicina Genómica
MÉXICO

El Instituto Nacional de Medicina Genómica
otorga la presente constancia a

Israel Guerrero Contreras

por haber asistido al

3^{er} Encuentro Estudiantil del INMEGEN

realizado el 19 y 20 de diciembre de 2017.

Ciudad de México a 20 de diciembre de 2017.

Dr. Francisco Xavier Soberón Mainero
Director General

**La Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León
y la Universidad de Monterrey**
Otorgan la presente constancia

A: Israel Guerrero Contreras

Por su participación como Asistente al:
'20 Encuentro Estatal de Investigación en Salud'
Los días 19 y 20 de Octubre del 2017, 18 horas 2 créditos.



Dr. José Eduardo García Luna Martínez
VICEPREFECTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD DE MONTERREY



Dr. Manuel Enrique de la O Cavazos
SECRETARIO DE SALUD
DEL ESTADO DE NUEVO LEÓN



Dr. Roberto Montes de Oca Luna
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INVESTIGACIÓN EN SALUD Y CALIDAD



Universitat
de les Illes Balears

FULL OFICIAL

Núm:

Acord:

Cercar:



Dimarts, 31 de juliol de 2018

Núm. 467 - Any XXXIII - II. A. NOMENAMENTS I SITUACIONS

Rectorat

12819. RESOLUCIÓ del Rectorat del dia 3 de juliol de 2018 per la qual es nomena el senyor Israel Guerrero Contreras investigador col·laborador del Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut amb efectes retroactius.

En ús de les atribucions que em confereix la legislació vigent, en virtut del que disposa l'Acord normatiu 11758/2016, de 17 de febrer, i per acord del Consell de Direcció del dia d'avui, nomèn el senyor Israel Guerrero Contreras investigador col·laborador del Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut pel període comprès entre l'11 de juny i el 16 de juliol de 2018, segons el que estableix l'article 3.1 de l'acord normatiu esmentat, amb efectes retroactius.

Aquest nomenament no comporta cap tipus de remuneració.

Us ho comunic perquè en prengueu coneixement i tingui els efectes que corresponguin.

Palma, 3 de juliol de 2018
El Rector,
Llorenç Huguet

Sra. vicerectora de Professorat, Sra. directora del Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut i Sra. Gerent de la Universitat.

← RESOLUCIÓ del Rectorat del dia 24 de juliol de 2018 per la qual es fa pública la relació de convenis, protocols i contractes generals ratificats pel Consell de Govern del dia 18 de juny de 2018.

→ RESOLUCIÓ del Rectorat del dia 3 de juliol de 2018 per la qual es nomena la senyora Marina Matas Crespí investigadora col·laboradora del Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut amb efectes retroactius.